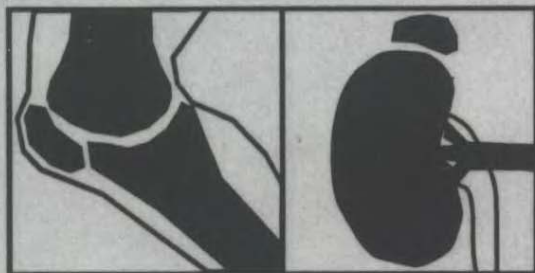

РУКОВОДСТВО



А. Н. Окороков

**ЛЕЧЕНИЕ
БОЛЕЗНЕЙ
ВНУТРЕННИХ
ОРГАНОВ**

А. Н. Околоков

Лечение болезней внутренних органов

Том 2

Лечение ревматических болезней
Лечение эндокринных болезней
Лечение болезней почек

Москва

Медицинская литература

2002

УДК 616.1/4
ББК 54.1
О-51

Рецензент: профессор Н. Е. Федоров

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Автор, редакторы и издатели приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств, а также схем применения технических средств. Однако эти сведения могут изменяться. **Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных и технических средств.**

Окороков А. Н.

О-51 Лечение болезней внутренних органов: Т. 2. Лечение ревматических болезней. Лечение эндокринных болезней. Лечение болезней почек: — М.: Мед. лит., 2002. — 608 с.: ил.

ISBN 5-89677-031-6.

Во втором томе рассматривается лечение ревматических и эндокринных заболеваний, болезней почек.
Для терапевтов и врачей других специальностей.

УДК 616.1/4
ББК 54.1

© Окороков А. Н.,
изд. Чернин Б. И.,
изд. Плешков Ф. И., 1997

ISBN 5-89677-031-6 (том 2)
ISBN 5-89677-011-1

Содержание

Лечение ревматических и системных заболеваний соединительной ткани	12
Лечение ревматизма	13
1. Режим	13
2. Лечебное питание	14
3. Этиологическое лечение	14
4. Купирование активного воспалительного процесса	15
5. Метаболическая терапия	18
6. Симптоматическое лечение	19
7. Санаторно-курортное лечение	19
8. Диспансеризация	20
9. Профилактика	21
Лечение ревматоидного артрита	25
1. Противовоспалительные средства	26
2. Базисные средства	48
3. Средства и методы иммунокорригирующего действия	64
4. Внутрисуставное введение лекарственных средств и локальная терапия	71
5. Физиотерапевтическое лечение	78
6. Лечебная физкультура и массаж, трудотерапия	81
7. Санаторно-курортное лечение	81
8. Хирургическое лечение	82
9. Реабилитация	83
10. Диспансеризация	83
Лечение первичного деформирующего остеоартроза	85
1. "Базисная терапия"	85
2. Уменьшение боли в суставах и лечение реактивного синовита	97
3. Улучшение функции суставов	99
4. Диспансеризация	101
Лечение подагры	103
1. Купирование острого приступа подагры	103
2. Длительное, перманентное лечение	106
3. Диспансеризация	128
4. Профилактика	129
Лечение болезни Рейтера	130
1. Этиологическое лечение	131
2. Местное лечение воспалительного очага в мочеполовой системе	132
3. Применение НПВС	133
4. Лечение глюкокортикоидами	134
5. Лечение базисными препаратами	134
6. Физиотерапевтическое лечение	135
7. Лечебная физкультура	135
8. Лечение в поликлинике	135

9. Санаторно-курортное лечение	136
10. Диспансеризация	136
Лечение системной красной волчанки.....	137
1. Режим.....	137
2. Лечебное питание	138
3. Лечение гормональными иммунодепрессантами.....	138
4. Лечение негормональными иммунодепрессантами.....	140
5. Иммунотерапия.....	141
6. Интенсивная терапия.....	142
7. Лечение аминокислотными соединениями	143
8. Применение НПВС	143
9. Лечение антикоагулянтами и антиагрегантами	143
10. Эфферентная терапия	144
11. Лечение люпус-нефрита	145
12. Диспансеризация	145
Лечение системной склеродермии	147
1. Лечение антифиброзными средствами.....	148
2. Применение НПВС.....	151
3. Лечение иммунодепрессантами средствами	152
4. Применение гипотензивных и улучшающих микроциркуляцию средств	154
5. Локальная терапия, ЛФК, массаж.....	160
6. Эфферентная терапия	160
7. Симптоматическое лечение при поражении органов пищеварения	161
8. Санаторно-курортное лечение	161
9. Трудоустройство больных	162
Лечение дерматомиозита.....	163
1. Лечение глюкокортикоидами	163
2. Лечение негормональными иммунодепрессантами.....	164
3. Лечение аминокислотными соединениями	165
4. Применение НПВС.....	165
5. Улучшение метаболизма в пораженных мышцах и лечение кальциноза.....	165
6. Лечебная физкультура	166
Лечение синдрома Шегрена.....	167
1. Применение НПВС	167
2. Лечение глюкокортикоидными препаратами и цитостатиками	168
3. Лечение ингибиторами протеолитических ферментов	169
4. Лечение средствами, улучшающими микроциркуляцию и регенерацию	169
5. Лечение основного заболевания	169
6. Местное офтальмологическое лечение	169
7. Местное лечение ксеростомии.....	170
Лечение узелкового периартериита.....	171
1. Лечение иммунодепрессантами	171
2. Эфферентная терапия	176
3. Лечение антиагрегантами и антикоагулянтами	177
4. Применение НПВС и аминокислотных соединений	177

5. Лечение ангиопротекторами	178
6. Симптоматическое лечение.....	178
7. Прогноз.....	179
8. Диспансеризация	180
Лечение гранулематозных артериитов.....	181
1. Лечение гранулематоза Вегенера	181
2. Лечение неспецифического аortoартериита	182
3. Лечение гигантоклеточного темпорального артериита	184
4. Лечение ревматической полимиалгии	185
5. Лечение эозинофильного гранулематозного васкулита	186
Лечение синдрома Гудпасчера.....	187
Лечение облитерирующего тромбангиита.....	188
Лечение болезни Бехчета.....	189
Лечение болезни Бехтерева.....	190
1. Режим.....	190
2. Применение НПВС.....	190
3. Лечение глюкокортикоидами	191
4. Лечение сульфасалазином	191
5. Лечение негормональными иммунодепрессантами.....	192
6. Лечение мышечного спазма	192
7. Лечебная физкультура, массаж, физиотерапия	192
8. Санаторно-курортное лечение	192
9. Диспансеризация	193
Лечение эндокринных болезней	194
Лечение сахарного диабета	195
1. Режим.....	197
2. Лечебное питание и сахарозаменители	198
3. Лечение препаратами инсулина, трансплантация β -клеток, применение биостатора, микродозаторов инсулина	219
4. Лечение пероральными гипогликемизирующими средствами	241
5. Фитотерапия сахарного диабета	257
6. Физиотерапевтическое лечение и иглоукалывание	261
7. Эфферентные методы терапии и ультрафиолетовое облучение крови, иммунотропная терапия	264
8. Нормализация обмена липидов, белков, витаминов, микроэлементов.....	266
9. Лечение ангиопатий, нейропатий, нарушений половой функции	275
10. Санаторно-курортное лечение	290
11. Рациональная психотерапия.....	296
12. Обучение больного, самоконтроль	297
13. Диспансеризация	297
14. Лечение больных сахарным диабетом при хирургическом вмешательстве	299
15. Беременность и сахарный диабет	300
16. Уход за новорожденными.....	304

Лечение коматозных состояний у больных сахарным диабетом	305
1. Лечение гипергликемической гиперкетонемической ацидотической комы	305
2. Лечение гипергликемической неацидотической гиперосмолярной комы	313
3. Лечение гиперлактацидемической комы	314
4. Лечение гипогликемической комы	315
Лечение диффузного токсического зоба	317
1. Лечение тиреостатическими средствами	317
2. Лечение глюкокортикоидами	320
3. Иммуномодулирующая терапия	322
4. Лечение β-адреноблокаторами	323
5. Лечение радиоактивным йодом	324
6. Хирургическое лечение	326
7. Симптоматическое лечение	328
8. Лечение офтальмопатии	329
9. Диспансеризация	331
10. Лечение диффузного токсического зоба во время беременности	331
Лечение тиреотоксического криза	333
1. Снижение содержания в крови тиреоидных гормонов	333
2. Купирование надпочечниковой недостаточности	334
3. Борьба с дегидратацией, интоксикацией, электролитными нарушениями	335
4. Купирование гиперреактивности симпатической нервной системы	335
5. Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы	336
6. Купирование нервного и психомоторного возбуждения	337
7. Борьба с гипертермией	337
8. Ингибирование чрезмерной активности калликреин-кининовой системы	338
9. Эфферентная терапия	338
Лечение аутоиммунного тиреоидита	339
1. Лечение тиреоидными препаратами	339
2. Лечение глюкокортикоидами	340
3. Электродрегинг преднизолона на щитовидную железу	341
4. Иммуномодулирующая терапия и лечение гепарином	342
5. Эфферентная терапия	343
6. Хирургическое лечение	344
7. Диспансеризация	344
Лечение подострого тиреоидита	346
1. Лечение глюкокортикоидными препаратами	346
2. Применение НПВС	347
3. Лечение метронидазолом	348
4. Лечение тиреоидными препаратами	348
5. Иммуномодулирующая терапия	348
6. Местное лечение	349
7. Лечение симптоматического тиреотоксикоза	350
8. Диспансеризация	350

Лечение хронического фиброзного тиреоидита Риделя	351
Лечение гипотиреоза	352
1. Этиологическое лечение	352
2. Заместительная терапия тиреоидными препаратами	352
3. Особенности лечения гипотиреоза у больных с сопутствующей ИБС	355
4. Лечение врожденного гипотиреоза	356
5. Лечение вторичного гипотиреоза	356
6. Диспансеризация	357
Лечение гипотиреоидной комы	358
1. Заместительная терапия тиреоидными гормонами	358
2. Применение глюкокортикоидов	359
3. Борьба с гиповентиляцией и гиперкапнией, оксигенотерапия	360
4. Устранение гипогликемии	360
5. Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы	360
6. Устранение выраженной анемии	361
7. Устранение гипотермии	362
8. Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний и устранение других причин гипотиреоидной комы	362
Профилактика и лечение эндемического зоба	363
1. Лечение эндемического зоба	363
2. Профилактика эндемического зоба	365
Лечение гипопаратиреоза	367
1. Купирование приступа тетании	367
2. Перманентная терапия	369
3. Диспансеризация	372
Лечение гиперпаратиреоза	374
1. Консервативное лечение до операции	374
2. Хирургическое лечение	376
3. Мероприятия, направленные на быстрое восстановление костной структуры и функции костно-мышечной системы после операции	377
4. Диспансеризация	378
Лечение гиперпаратиреоидного криза	379
1. Увеличение почечной экскреции кальция с мочой с помощью метода форсированного диуреза	379
2. Уменьшение гиперкальциемии	380
3. Увеличение фиксации кальция в костях	381
4. Применение глюкокортикоидов	381
5. Лечение антагонистами паратгормона	382
6. Применение диализа	382
7. Хирургическое лечение	382
8. Применение НПВС	383
Лечение пубертатно-юношеского диспитуитаризма	384
1. Этиологическое лечение	384
2. Патогенетическое лечение	385
3. Лечение синдромов и осложнений	387
4. Трудовые рекомендации	390
5. Исходы пубертатно-юношеского диспитуитаризма	390

Лечение болезни Иценко-Кушинга.....	391
1. Патогенетическое лечение.....	391
2. Симптоматическое лечение гиперкортицизма.....	397
3. Диспансеризация.....	398
Лечение акромегалии.....	399
1. Нейрохирургическое лечение.....	399
2. Лучевая терапия.....	400
3. Лекарственная коррекция соматотропной секреции.....	401
4. Симптоматическое лечение.....	402
5. Диспансеризация.....	403
Лечение гипопитуитарного нанизма.....	404
1. Общеукрепляющая терапия.....	404
2. Лечение гормоном роста.....	404
3. Лечение анаболическими стероидными препаратами.....	405
4. Коррекция полового развития в пубертатном периоде и заместительная терапия половыми гормонами в постпубертатном периоде.....	406
5. Заместительная терапия тиреоидными препаратами при вторичном гипотиреозе.....	407
6. Диспансеризация.....	407
Лечение несахарного диабета.....	408
1. Этиологическое лечение.....	408
2. Заместительная терапия.....	408
3. Лечение препаратами, стимулирующими секрецию и потенцирующими действие АДГ.....	410
4. Лечение нефрогенной формы несахарного диабета.....	411
5. Водный режим.....	411
Лечение синдрома Пархона.....	412
Лечение гипопитуитаризма.....	413
1. Этиологическое лечение.....	413
2. Лечебное питание.....	413
3. Заместительная гормональная терапия.....	414
4. Лечение анаболическими средствами.....	415
5. Симптоматическое лечение.....	415
6. Диспансеризация.....	415
Лечение гипопитуитарного криза и комы.....	416
Лечение синдрома гиперпролактинемии.....	418
1. Этиологическое лечение.....	418
2. Медикаментозная коррекция нарушенной секреции пролактина.....	418
3. Нейрохирургическое лечение.....	420
4. Лучевая терапия.....	420
5. Диспансеризация.....	421
Лечение первичной хронической недостаточности коры надпочечников.....	422
1. Лечение туберкулеза.....	422
2. Рациональный режим, лечебное питание, поливитаминотерапия.....	422
3. Заместительная глюко- и минералокортикоидная терапия.....	424
4. Лечение анаболическими средствами и адаптогенами.....	429

5. Ксенотрансплантация коркового вещества надпочечников.....	430
6. Диспансеризация.....	431
Лечение надпочечникового криза.....	432
1. Заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами.....	432
2. Борьба с дегидратацией и гипогликемией.....	433
3. Восстановление нарушенного электролитного баланса.....	433
4. Коррекция нарушений белкового обмена.....	434
5. Борьба с коллапсом.....	434
Лечение первичного гиперальдостеронизма.....	435
1. Хирургическое лечение.....	435
2. Предоперационная подготовка.....	435
3. Консервативное лечение.....	437
4. Диспансеризация.....	438
Лечение феохромоцитомы.....	439
Лечение феохромоцитомового криза.....	441
Лечение климактерического синдрома у женщин.....	443
1. Рациональный режим труда и отдыха.....	443
2. Рациональное питание.....	444
3. Рациональная психотерапия, аутотренинг.....	444
4. Лечение седативными средствами, транквилизаторами, нейролептиками, антидепрессантами.....	445
5. Физиотерапевтическое лечение и лечебная физкультура.....	446
6. Лечение β -адреноблокаторами.....	447
7. Метаболическая терапия.....	447
8. Гормональная терапия.....	448
9. Лечение остеопороза.....	451
10. Санаторно-курортное лечение.....	452
Лечение климактерического синдрома у мужчин.....	453
Лечение ожирения.....	455
1. Этиологическое лечение.....	455
2. Лечебное питание.....	456
3. Фармакологическое лечение ожирения.....	463
4. Режим физической активности и лечебная физкультура.....	468
5. Физиотерапевтическое лечение, массаж.....	469
6. Психотерапевтическое лечение.....	471
7. Хирургическое лечение.....	471
8. Лечение осложнений ожирения.....	472
9. Санаторно-курортное лечение.....	472
Лечение болезней почек.....	474
Лечение острого диффузного гломерулонефрита.....	475
1. Режим.....	475
2. Лечебное питание.....	476
3. Этиологическое лечение.....	479
4. Патогенетическое лечение.....	479
5. Симптоматическое лечение.....	485
6. Лечение осложнений острого гломерулонефрита.....	487
7. Санаторно-курортное лечение.....	488
8. Диспансеризация.....	489

Лечение быстро прогрессирующего гломерулонефрита	491
Лечение хронического гломерулонефрита	492
1. Режим	492
2. Лечебное питание	493
3. Этиологическое лечение	494
4. Патогенетическое лечение	494
5. Симптоматическое лечение	501
6. Фитотерапия	505
7. Программа дифференцированной терапии хронического нефрита	512
8. Санаторно-курортное и физиотерапевтическое лечение	514
9. Диспансеризация	516
Лечение интерстициального нефрита	518
Лечение амилоидоза почек	520
1. Лечение основного заболевания	520
2. Патогенетическое лечение	520
3. Лечение основных клинических синдромов	521
Лечение нефротического синдрома	522
1. Режим	522
2. Этиологическое лечение	522
3. Лечебное питание	523
4. Патогенетическое лечение	524
5. Коррекция нарушений белкового обмена	526
6. Диуретическая терапия	527
7. Лечение нефротического криза	529
Лечение хронического пиелонефрита	530
1. Режим	530
2. Лечебное питание	531
3. Этиологическое лечение	532
4. Применение НПВС	544
5. Улучшение почечного кровотока	544
6. Функциональная пассивная гимнастика почек	545
7. Фитотерапия	546
8. Повышение общей реактивности организма и иммуномодулирующая терапия	549
9. Физиотерапевтическое лечение	550
10. Симптоматическое лечение	551
11. Санаторно-курортное лечение	551
12. Плановое противорецидивное лечение	551
13. Лечение ХПН	552
14. Диспансеризация	552
Лечение острой почечной недостаточности	554
1. Лечение в начальном периоде	554
2. Лечение олигоанурической фазы ОПН	560
3. Лечение в периоде восстановления диуреза	567
4. Лечение в восстановительном периоде	571
Лечение хронической почечной недостаточности	573
1. Лечение ХПН в консервативной стадии	573
2. Основные принципы лечения ХПН в терминальной стадии	588

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
БАТ	биологически активная точка
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОКСА	дезоксикортикостерона ацетат
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
Ig	иммуноглобулины
КЩР'	кислотно-щелочное равновесие
ЛФК	лечебная физкультура
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ОЦК	объем циркулирующей крови
РЭС	ретикулоэндотелиальная система
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
УЗИ	ультразвуковое исследование
УФО	ультрафиолетовое облучение
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ХПН	хроническая почечная недостаточность
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦВД	центральное венозное давление
ЦНС	центральная нервная система
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография

Лечение ревматических и системных заболеваний соединительной ткани

Лечение ревматизма

Ревматизм — токсико-иммунологическое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией в оболочках сердца (ревмокардит), развивающееся после перенесенной острой стрептококковой инфекции у предрасположенных к нему лиц, главным образом в возрасте 7-15 лет.

Лечебная программа при ревматизме.

1. Режим.
2. Лечебное питание.
3. Этиологическое лечение.
4. Купирование активного воспалительного процесса.
5. Метаболическая терапия.
6. Симптоматическое лечение.
7. Санаторно-курортное лечение.
8. Диспансеризация.
9. Профилактика.

Активный ревматический процесс лечат в стационаре.

Согласно докладу исследовательской группы ВОЗ “Ревматизм и ревматическая болезнь сердца” (Женева, 1989), всем больным с острым ревматизмом показана госпитализация для подтверждения диагноза, начального лечения и ознакомления больного с сущностью болезни. Начальное обследование больного включает культивирование материала из зева, определение титров антител к стрептококкам, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию и определение реактантов острой фазы (С-реактивного белка и (или) СОЭ). Для исключения инфекционного эндокардита необходимо произвести бактериологическое исследование крови.

1. Режим

Режим больного зависит от наличия ревмокардита и степени его активности.

Согласно докладу Комитета экспертов ВОЗ “Ревматизм и ревматическая болезнь сердца” (1989), больному следует соблюдать постельный и сидячий режим, но при отсутствии кардита и стихании артрита ограничения режима могут быть уменьшены; постельный и сидячий режим можно отменить лишь тогда, когда реактанты острой фазы остаются в норме или близкими к ней.

В. А. Насонова (1983, 1991) рекомендует при легком течении заболевания соблюдать в первые 7-10 дней полупостельный ре-

жим. При выраженном кардите назначается строгий постельный режим на 2-3 недели.

Критериями расширения двигательного режима являются темпы наступления клинического улучшения, нормализация СОЭ и других лабораторных показателей.

Согласно докладу Комитета экспертов ВОЗ, «если уровень С-реактивного белка сохраняется в норме в течение 2 недель, больному можно разрешить двигаться при условии, что СОЭ стабилизировалось на уровне ниже 25 мм/ч».

Больному с ревматическим полиартритом, хореей при отсутствии ревмокардита строгий постельный режим не назначается, больные соблюдают обычный постельный и палатный режим.

Ко времени выписки (обычно через 40-50 дней после поступления) больного следует перевести на свободный режим, близкий к санаторному.

2. Лечебное питание

Диета больного соответствует лечебному столу № 10 с достаточным количеством полноценных белков не менее 1 г на 1 кг массы тела и ограничением поваренной соли. Следует также включить в рацион овощи и фрукты, обеспечить достаточное содержание витамина С и калия, особенно при недостаточности кровообращения.

3. Этиологическое лечение

Этиотропная терапия ревматизма осуществляется пенициллином, так как он оказывает бактерицидное действие на бета-гемолитические стрептококки группы А, являющиеся этиологическим фактором ревматизма.

В целях обеспечения достаточной продолжительности бактерицидной терапии вводится *бициллин-5* по 1,200,000-1,500,000 ЕД калиевой или натриевой соли каждые 2 недели в течение 1.5-2 месяцев, а затем через 21 день, как при бициллинопрофилактике (В. А. Насонова, 1991), т.е. в течение 5 лет.

Продленный препарат пенициллина — *бициллин-5* является лучшим средством этиологического лечения ревматизма, так как поддерживается необходимая концентрация пенициллина в крови, нет необходимости часто делать инъекции.

Имеются данные об эффективности при ревматизме и других антибиотиков, например, эритромицина, но пенициллин остается препаратом выбора, поскольку он эффективен, нетоксичен, недорог. Для больных с аллергией к пенициллину приемлемой альтернативой может служить эритромицин по 250 мг 4 раза в день. Эффективны также цефалоспорины в отношении гемолитического стрептококка, но у больных с аллергией к пенициллину может наблюдаться аллергия и к цефалоспорином.

4. Купирование активного воспалительного процесса

В качестве противовоспалительных средств используются НПВС и глюкокортикоиды.

4.1. Применение НПВС

Механизм действия НПВС:

- уменьшение проницаемости капилляров, наиболее отчетливо ограничивающее экссудативное проявление воспалительного процесса;
- стабилизация лизосом, препятствующая выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомных гидролаз, способных оказывать повреждающее воздействие на ткани;
- торможение выработки макроэргических фосфатов (прежде всего АТФ), воспаление весьма чувствительно к недостатку энергии (уменьшение продукции АТФ приводит к угнетению воспалительного процесса);
- торможение синтеза или инактивация медиаторов воспаления; в том числе провоспалительных (простагландинов);
- модификация субстратов воспаления, т.е. изменение молекулярной конфигурации тканевых компонентов, препятствующее вступлению их в реакцию с повреждающими факторами;
- цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления и уменьшению склеротического процесса, так как коллаген — основной белок склеротических тканей имеет клеточное (фибробластное) происхождение;
- анальгетическое и жаропонижающее действие, оно обусловлено подавлением медиаторов воспаления (брадикинин, простагландины), которые дают ощущение боли и лихорадку;
- уменьшение агрегации тромбоцитов, положительное влияние на микроциркуляцию.

Наибольшее предпочтение отдается *индометацину* (метиндолу) и *вольтарену* (ортофену).

В. Насонова (1991) рекомендует применять при остром и подостром течении с высокой и умеренной степенью активности в качестве терапии выбора индометацин (метиндол) или вольтарен по 150 мг в сутки в течение 1 месяца, а затем по 75 и 50 мг в сутки до конца пребывания в стационаре.

При отсутствии этих препаратов может применяться *ацетилсалициловая кислота* по 1 г 4 раза в сутки, *ибупрофен* (бруфен) по 0.4 г 4 раза в день. Для бруфена характерны лучшая переносимость, меньшая частота диспептических явлений.

При лечении НПВС возможно развитие побочных явлений, прежде всего гастропатии (тошнота, изжога, боли в эпигастрии, появление эрозий, язв ЖКТ).

Подробнее о НПВС см. в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

НПВС назначаются при ревматическом полиартрите, хорее, ревмокардите легком и средней степени тяжести.

При тяжелой форме ревмокардита НПВС можно применить только после ликвидации недостаточности кровообращения, так как они уменьшают образование энергии в миокарде и могут при тяжелом ревмокардите способствовать развитию дистрофии миокарда.

При затяжном и рецидивирующем течении ревмокардита назначаются *индометацин* и *вольтарен* по 75-100 мг в сутки вместе со слабыми иммунодепрессантами — аминоксинолиновыми препаратами (делагил, резохин, хлорохин) по 0.2-0.25 г в сутки на весь период пребывания больного в стационаре.

При латентном течении ревмокардита назначаются индометацин или вольтарен по 50-75 мг в сутки и аминоксинолиновые препараты в той же дозе.

4.2. Применение аминоксинолиновых соединений

Аминоксинолиновые соединения обладают слабым иммунодепрессантным действием, стабилизируют лизосомные мембраны и уменьшают повреждающее влияние протеолитических лизосомальных ферментов. Основным показанием к назначению аминоксинолиновых соединений (делагила, резохина, плаквенила и др.) является ревмокардит с затяжным, латентным или непрерывно рецидивирующим течением.

Наиболее часто применяют *делагил* по 0.25 г 1-2 раза в день в течение 6-12 месяцев. Эффект наблюдается не ранее 6 месяцев после начала лечения.

Основными побочными действиями аминоксинолиновых соединений являются: пигментная дегенерация сетчатки, кожные сыпи, цитопенический синдром, диспептические явления.

Наиболее эффективно многомесячное и даже многолетнее комплексное применение средств, подавляющих воспалительный ревматический процесс, особенно при неблагоприятных вариантах течения. Поэтому противовоспалительная терапия, начатая в стационаре, продолжается на поликлиническом этапе в следующих дозах (в зависимости от варианта течения ревмокардита):

- *острое течение*: метиндол (индометацин) не более 75 мг или вольтарен не более 50 мг, или бруфен не более 600 мг в сутки в течение 1 месяца;

- *подострое течение*: метиндол или вольтарен, или бруфен в тех же дозах не менее 2 месяцев;
- *затяжное, рецидивирующее и латентное течение*: метиндол или вольтарен 50 мг ежедневно в течение 2-4 месяцев (согласно рекомендациям В. А. Насоновой — 12-24 месяцев) в сочетании с аминоксинолиновыми соединениями по 0.2-0.25 г в сутки.

Прием НПВС целесообразно сочетать с мизопростолом, вентером для предупреждения гастропатии (см. "Лечение ревматоидного артрита").

Поликлинический этап лечения предусматривает также обязательное проведение бициллинопрофилактики в течение 5 лет после перенесенной атаки ревматизма в дозе по 1,500,000 ЕД через каждые 3 недели.

4.3. Применение глюкокортикоидов

Сейчас оставлена точка зрения, что глюкокортикоиды предупреждают развитие порока. Установлено, что частота развития пороков сердца после первой атаки ревматизма находится в прямой зависимости от степени тяжести кардита.

Среди больных, перенесших ревматический полиартрит без явных проявлений кардита, пороки сердца при постоянных наблюдениях развиваются через 10 лет только у 6%, при легком кардите — у 30%, при тяжелом течении — у 60% (В. Анохин, 1980).

Согласно докладу Комитета экспертов ВОЗ, глюкокортикоиды "следует применять лишь для лечения тяжелого и угрожающего жизни кардита".

В. А. Насонова рекомендует назначать глюкокортикоиды при развитии панкардита.

Наиболее часто применяется *преднизолон*, который назначается в суточной дозе 20-30 мг в течение 2 недель (до достижения лечебного эффекта), а затем дозу снижают на 2.5 мг ($1/2$ таблетки) каждые 5-7 дней. Весь курс продолжается 1.5-2 месяца (всего на курс 600-800 мг).

При отмене преднизолона назначаются НПВС для предотвращения обострения.

При лечении глюкокортикоидами следует помнить о возможных побочных эффектах: задержке натрия и воды и развитии отеочного синдрома, гипергликемии, гликозурии, диспептических явлениях, эрозиях и язвах гастродуоденальной зоны, артериальной гипертензии, кушингоидном синдроме и др. (см. гл. "Лечение бронхиальной астмы").

5. Метаболическая терапия

В комплексной терапии ревматизма целесообразно применение лекарственных средств, улучшающих метаболические процессы в миокарде.

Рибоксин (инозинмонофосфат) — является источником гипоксантина и рибозы, включающихся в синтез нуклеотидов и таким образом активизирующих синтез белка. Выпускается в таблетках по 0.2 г, назначается по 2 таблетки 3 раза в день в течение месяца.

Фосфаден (аденозин-5-монофосфат) — входит в состав коферментов флавинадениндинуклеотида, регулирует окислительно-восстановительные процессы, повышает синтез АТФ. Выпускается в таблетках по 0.05 г и в ампулах по 1 мл 2% раствора. Назначается по 2 таблетки 3 раза в день в течение месяца или внутримышечно по 1-2 мл 2% раствора 1-2 раза в день в течение 20-25 дней.

Натрия аденозинтрифосфат — распадается в организме на аденозинмонофосфат и инозинмонофосфат, образуется также аденозин. Указанные вещества улучшают метаболизм миокарда, микроциркуляцию, насыщение миокарда кислородом, способствуют образованию энергии. Назначается внутримышечно 1-2 мл 1% раствора 1 раз в день в течение 20-30 дней.

Пиридоксальфосфат (коферментная форма витамина В₆) — является необходимым фактором ряда аминокислотных декарбоксилаз и трансаминаз, принимающих участие более чем в 20 реакциях обмена (главным образом в переносе аминогруппы с аминокислоты на кетокислоту). Выпускается в таблетках по 0.01 г, назначается по 1-2 таблетки 3 раза в день в течение 4 недель.

Липоевая кислота — кофермент, участвующий в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α -кетокислот, играет важную роль в процессе образования энергии. Лучше усваивается в виде амида липоевой кислоты — **липамида**, назначаемого в таблетках по 1-2 таблетки (0.025-0.05 г) 3 раза в день в течение месяца.

Кобамамид — кофермент витамина В₁₂, обладает анаболической активностью, участвует в обмене аминокислот, белков, липидов. Принимается по 1-2 таблетки (0.001-0.002 г) 3 раза в день или вводится внутримышечно по 0.001 г (предварительно содержимое ампулы растворяется в 1 мл прилагаемого растворителя) 1-2 раза в день. Курс лечения — 20-25 дней.

Кокарбоксилаза — кофермент витамина В₁, входит в состав пируватдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы, транскетолазы, которые принимают участие в углеводном обмене, препятствуют развитию ацидоза. Вводится внутримышечно по 50-100 мг 1 раз в день в течение 20-30 дней.

Калия оротат — стимулирует синтез белка, так как оротовая кислота является предшественником пиримидиновых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот. Назначается по 0.5 г 3 раза в день после еды в течение 1-2 месяцев.

6. Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение проводится в зависимости от видов осложнений ревматизма. При развитии недостаточности кровообращения назначаются салуретики, периферические вазодилаторы, при резком снижении сократительной способности — инотропные негликозидные средства (дофамин, глюкагон).

Можно применять небольшие дозы сердечных гликозидов (строфантин, коргликон, дигоксин) внутривенно с большой осторожностью, так как воспаленный миокард гиперчувствителен к сердечным гликозидам.

При развитии аритмий назначаются внутривенно капельно поляризующая смесь и антиаритмические средства в зависимости от вида аритмии (см. в гл. "Лечение аритмий сердца").

7. Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение увеличивает адаптивные, функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, улучшает метаболизм в миокарде, позволяет провести более быструю реабилитацию больных.

На санаторно-курортное лечение больных ревматизмом следует направлять лишь в периоде ремиссии при отсутствии признаков активного процесса, сердечной недостаточности и аритмий не ранее чем через 6-8 месяцев после стихания обострения. Считается, что можно направлять на санаторно-курортное лечение и больных с минимальной активностью ревматического процесса и недостаточностью кровообращения I степени и в более ранние сроки (через 1-3 месяца после активной фазы), но в местные кардиологические санатории.

7.1. Рекомендуемые курорты

7.1.1. Южный берег Крыма (Ялта)

Лечебные факторы: сухой, теплый климат; воздушные и солнечные ванны; морские купания; сон на открытом воздухе; в холодное время года — ультрафиолетовое облучение, морские ванны. Наиболее благоприятное время пребывания больных — с мая по октябрь.

7.1.2. Кисловодск

Лечебные факторы: нарзанные ванны, терренкур, физиолечение. Лечение проводится круглый год.

7.1.3. Сочи

Лечебные факторы: сероводородные, мацестинские ванны, морские купания.

7.1.4. Хмельники, Цхалтубо, Пятигорск, Белокураха

Лечебный фактор этих курортов — радоновые ванны. Они обладают обезболивающим действием при суставном синдроме, противовоспалительным и десенсибилизирующим эффектом, а также стимулируют гипоталамо-гипофизарную систему.

7.2. Белорусские санатории

7.2.1. Санаторий “Бобруйск”

Лечебные факторы: хлоридно-натриевые, углекислые, кислотные, жемчужные, хвойные, радоновые ванны, торфо-грязевые аппликации.

7.2.2. Санатории “Нарочь”, “Несвиж”, “Приднепровский” (Речица)

Лечебные факторы: терренкур, ЛФК, рациональное питание; минеральные, кислородные, углекислые, радоновые ванны.

8. Диспансеризация

В настоящее время сложилась система этапного лечения ревматизма: стационар → поликлиника (ревматолог или терапевт) → курорт (местный пригородный санаторий).

В стационаре осуществляется активная противовоспалительная терапия, начинаются бициллинопрофилактика, реабилитация. После купирования активного ревматического процесса и улучшения состояния больного ребенка или подростка направляют в специализированный ревматологический санаторий, а взрослого больного — в местный кардиологический санаторий или в поликлинику под наблюдение ревматолога.

В поликлинике продолжается лечение НПВС, аминохинолиновыми соединениями, бициллином-5, проводятся реабилитация и диспансеризация.

Задачами диспансеризации больных ревматизмом являются:

- осуществление лечебных мероприятий, направленных на окончательную ликвидацию активного ревматического процесса;
- проведение симптоматической терапии нарушений кровообращения у больных с пороками сердца, решение совместно с кардиохирургами вопросов хирургической коррекции пороков;
- определение трудоспособности, трудоустройство;
- осуществление вторичной профилактики ревматизма и рецидивов заболевания.

Диспансеризацию больных ревматизмом осуществляет в поликлинике ревматолог, в случае его отсутствия — терапевт.

Больной ревматизмом в *активной фазе* вызывается 4 раза в год и осматривается ревматологом. ЛОР-врач и стоматолог осматривают больного 1 раз в год, окулист — 1 раз в 2 года, кардиохирург, невропатолог — по показаниям.

Общий анализ крови производится 4 раза в год; общий анализ мочи, рентгеноскопия сердца, ЭКГ, ФКГ, эхокардиография, биохимические показатели воспаления — 2 раза в год.

Больной ревматизмом в *неактивной фазе* осматривается ревматологом или терапевтом 1-2 раза в год. ЛОР-врач, стоматолог осматривают больного 1 раз в год; кардиохирург, невропатолог, офтальмолог — по показаниям.

Общий анализ крови производится 2 раза в год, остальные исследования (те же, что в активной фазе) — 1 раз в год.

9. Профилактика

9.1. Первичная профилактика

Первичная профилактика (предупреждение первой атаки ревматизма) включает:

- комплекс индивидуальных, общественных мер, направленных на предупреждение первичной заболеваемости (закаливание организма, повышение жизненного уровня, улучшение жилищных условий, борьба со скученностью в детских садах, школах, общественных учреждениях, казармах для уменьшения экспозиции стрептококкового окружения);
- раннее и эффективное лечение ангины и других острых стрептококковых заболеваний верхних дыхательных путей в целях предупреждения первой атаки острого ревматизма (табл. 1).

Табл. 1. Схемы лечения стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей в целях первичной профилактики ревматизма (ВОЗ, 1989)

Антибиотик	Способ введения	Доза
Бициллин	Внутримышечно	1,200,000 ЕД для взрослых и детей с массой тела более 30 кг; 600,000-900,000 ЕД для детей с массой тела менее 30 кг (в одной инъекции)
Феноксиметилпенициллин	Перорально	250 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней; маленьким детям (с массой тела менее 20 кг) можно давать по 125 мг 4 раза в сутки

Считается, что для ликвидации инфекции достаточно одной внутримышечной инъекции бициллина или перорального приема пенициллина в течение 10 дней.

Феноксиметилпенициллин наиболее предпочтителен для перорального применения вследствие его более эффективной всасываемости; в случае его отсутствия можно применять бициллин.

При аллергии к пенициллину можно перорально применять эритромицин. Рекомендуются доза эритромицина составляет 250 мг 4 раза в день. Для детей с массой тела менее 25 кг рекомендуемая доза составляет 40 мг/кг в сутки в 2-4 приема; общая суточная доза не должна превышать 1 г.

В районах распространения эритромицинрезистентных штаммов (например, Восточная Азия) приемлемой альтернативой может служить пероральное применение цефалоспоринов, однако не следует забывать о том, что у больных с аллергией к пенициллину может наблюдаться аллергия и к цефалоспорином.

В. А. Насонова (1991) для лечения ангины и других стрептококковых инфекций верхних дыхательных путей рекомендует пенициллин в течение первых двух суток по 1,200,000 ЕД взрослым, до 300,000 ЕД в сутки детям дошкольного возраста и по 450,000 ЕД в сутки детям школьного возраста. На вторые сутки вводят бициллин-5 по 1,500,000 ЕД взрослым, 1,200,000 ЕД детям старше 8 лет, 600,000 ЕД детям дошкольного возраста.

9.2. Вторичная профилактика

Вторичная профилактика состоит в регулярном введении антибиотика (обычно пенициллина) больному, перенесшему ревматизм, в целях предупреждения обсеменения и (или) инфицирования стрептококками группы А верхних дыхательных путей и последующего возникновения повторных ревматических атак (табл. 2). Вторичная профилактика снижает частоту рецидивов.

Больным с аллергией к пенициллину и сульфаниламидным препаратам рекомендуется принимать по 250 мг эритромицина 2 раза в сутки.

Из названных методов вторичной профилактики наиболее эффективным является регулярное внутримышечное введение пенициллина пролонгированного действия.

По данным В. А. Насоновой (1991), вторичная профилактика ревматизма состоит во введении внутримышечно бициллина-5 в дозе 1,500,000 ЕД 1 раз в 3 недели.

Табл. 2. Схемы вторичной профилактики ревматизма (ВОЗ, 1989)

Способ введения	Пенициллин	Сульфазин
Внутримышечно	Бициллин, 1 инъекция в месяц, а больным, подверженным высокому риску рецидива ревматизма — 1 раз в 3 недели. Для детей с массой тела менее 30 кг — 600,000 ЕД, для детей с массой тела 30 кг и более и взрослых — 1,200,000 ЕД	
Перорально	Феноксиметилпенициллин — 250 мг 2 раза в сутки	Для детей с массой тела менее 30 кг — 0.5 г в сутки. Для детей с массой тела 30 кг или более и взрослых — 1 г в сутки

Чем меньше возраст ребенка при первой атаке ревматизма, тем больше вероятность рецидива; после наступления половой зрелости частота рецидивов с возрастом снижается. Наибольшее число рецидивов приходится на первые 5 лет после последней атаки.

У больных, перенесших кардит, его рецидивы возникают чаще, чем у больных без поражения сердца.

В докладе Комитета экспертов ВОЗ "Ревматизм и ревматическая болезнь сердца" рекомендуется следующая продолжительность вторичной профилактики ревматизма:

- больным, у которых во время предшествующей атаки не было кардита, профилактику следует проводить как минимум в течение 5 лет после последней атаки и до достижения ими 18-летнего возраста, а иногда и дольше;
- больным с признаками поражения сердца при первой атаке профилактику следует проводить до достижения ими 25-летнего возраста и даже дольше, если этого требуют условия окружающей среды или наличие других факторов риска;
- для больных с клапанным пороком сердца рекомендуется более длительная вторичная профилактика, иногда в течение всей жизни.

9.3. Иммунопрофилактика

На молекуле М-протеина (фактор вирулентности стрептококков) имеются иммунодетерминантные участки, или эпитопы, которые могут индуцировать защитный иммунитет. Эпитопы, индуцирующие иммунитет, отличны от эпитопов, которые способны

перекрестно реагировать с сарколеммой миокарда, и потенциально могут приводить к поражению миокарда у человека. Эти данные и результаты предварительных исследований, показавших, что полипептидные фрагменты М-протеина могут быть синтезированы *in vitro*, позволяют надеяться на создание в будущем противострептококковой вакцины.

Лечение ревматоидного артрита¹

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного прогрессирующего полиартрита с последующей деформацией суставов и развитием анкилозов.

Применяется трехэтапная система лечения больных РА: стационар (ревматологическое или терапевтическое отделение) → ревматологический или терапевтический кабинет поликлиники → санаторий.

Показаниями для госпитализации больного в ревматологический стационар являются:

- впервые установленный диагноз РА — для уточнения диагноза, отработки адекватной программы лечения больного;
- РА со средней и высокой степенью активности воспалительного процесса;
- РА с системными проявлениями;
- РА с быстро прогрессирующим и торпидным течением (для подбора адекватного вида лечения).

Лечение зависит от формы РА, степени активности воспалительного процесса, стадии заболевания, быстроты прогрессирования РА, возраста больного и сопутствующих заболеваний.

Лечебная программа при РА.

1. Противовоспалительные средства быстрого действия.
2. Базисные средства.
3. Средства и методы иммунокорригирующего (иммунотропного) действия.
4. Внутрисуставное введение лекарственных средств и локальная терапия.
5. Физиотерапевтическое лечение.
6. Лечебная физкультура, массаж, трудотерапия.
7. Санаторно-курортное лечение.
8. Хирургическое лечение.
9. Реабилитация.

¹ В работе над главой принимал участие Л. Г. Сапего.

10. Диспансеризация.

1. Противовоспалительные средства

Основу современного лечения больных РА составляет лекарственное лечение и прежде всего противовоспалительные средства.

Группа противовоспалительных средств включает в себя:

- НПВС;
- глюкокортикоидные препараты.

1.1. НПВС

НПВС назначаются больным РА в первую очередь, с этих препаратов начинается лечение любого больного РА.

1.1.1. Производные салициловой кислоты

Производные салициловой кислоты применяются с 1876 г.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) — выпускается в таблетках по 0.5 г, назначается по 1 г 4 раза в день после еды. В редких случаях можно повысить суточную дозу до 5-6 г, однако такие дозы значительно хуже переносятся больными.

Побочные действия: эрозивные гастриты, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кожные сыпи (полиморфная эритема, скарлатиноподобная эритродермия, узелковые и буллезные сыпи, синдром Лайелла), крапивница, отек Квинке, бронхиальная астма (в связи с усилением синтеза простагландинов, вызывающих бронхоспазм), в некоторых случаях тромбоцитопения.

У больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах возможно развитие острого внутрисосудистого гемолиза и острой почечной недостаточности. У некоторых больных могут быть снижение слуха, головокружение.

При заливании аспирина молоком, содовой водой, щелочными минеральными водами отрицательное влияние на желудок снижается, но при этом существенно уменьшается скорость всасывания аспирина и увеличивается скорость выведения салицилатов с мочой, что снижает концентрацию препарата в крови.

Микристин, кольфарин — микрогранулированная форма аспирина, заключенная в поливинилацетатную оболочку, в меньшей мере, чем аспирин, оказывает отрицательное влияние на желудок. Применяется при РА в той же дозе, что и аспирин.

Ацетисал рН 8 — ацетилсалициловая кислота в таблетках по 500 мг, покрытых защитной оболочкой, благодаря чему проходит желудок, не повреждая его. В щелочной среде двенадцатиперстной кишки оболочка растворяется, препарат всасывается. Суточная доза препарата та же, что и для аспирина.

Аспизоль — форма ацетилсалициловой кислоты для внутривенного и внутримышечного введения. В 1 флаконе с сухим веществом содержится 0.9 г DL-лизинмоноацетилсалицилата, что соответствует 0.5 г ацетилсалициловой кислоты и 0.1 г аминоксусной кислоты. Сухое вещество флакона растворяется в 5 мл воды для инъекций и вводится внутримышечно или внутривенно очень медленно 1-3 раза в день. Аспизоль применяется обычно для купирования сильных болей в суставах.

Аспирин-С — 1 шипучая таблетка содержит 400 мг ацетилсалициловой кислоты и 240 мг витамина С. Добавление витамина С улучшает переносимость аспирина, уменьшает отрицательное влияние на желудок. Суточные дозы при РА те же, что и для аспирина.

Для лечения РА можно применять также *неацетилированные салицилаты*. Это *натрия салицилат* — 3-4 г в сутки; *салициламид* — 3-4 г в сутки; *долобид* — 1.5 г в сутки (принимается в 2 приема); *трилисал* — 5 г в сутки (принимается в 2 приема); *дисалицид* — 4.5 г в сутки (принимается в 2 приема). Эти препараты не менее эффективны, чем аспирин, реже вызывают гастропатию, бронхоспазм, почти не влияют на функцию тромбоцитов и почечный кровоток. Натрия салицилат всасывается быстрее, чем ацетилсалициловая кислота, салициламид лучше переносится и реже вызывает диспептические явления по сравнению с аспирином.

Производные салициловой кислоты противопоказаны при язве желудка, двенадцатиперстной кишки, эрозивных гастритах, бронхиальной астме, геморрагических диатезах, тромбоцитопениях.

1.1.2. Производные пиразолона

Бутадион — назначается внутрь в таблетках по 0.15 г от 2 до 4 раз в день после еды. Эффективность бутадиона выше, чем ацетилсалициловой кислоты.

Побочные действия: диспептические явления; раздражающее влияние на слизистую оболочку желудка; лейкопения; задержка жидкости, отеки; возможно развитие язв желудка и двенадцатиперстной кишки, острого интерстициального нефрита; задержка натрия; тромбоцитопения.

Противопоказания к назначению бутадиона: лейкопения, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность (в связи с задержкой натрия и воды), поражение печени, почек, беременность (вызывает хромосомные aberrации у плода); геморрагические диатезы.

Реопирин (пирабутол, бутапирин, иргапирин) — таблетки амидопирина и бутадиона по 0.125 г, покрытые оболочкой. Принимается по 1 таблетке 3-4 раза в день после еды.

Реопирин и пирабутол выпускаются также в ампулах, содержащих по 0.75 г натриевой соли бутадiona и 0.75 г амидопирина в 5 мл раствора. Препарат вводится внутримышечно.

Побочные действия и противопоказания те же, что у бутадiona.

Бенетазон (трибузон), **тандерил** — применяются внутрь в таблетках по 0.025 г 4-6 раз в день после еды, через 2-4 дня дозу постепенно снижают до 1 таблетки 2-3 раза в день.

Побочные действия и противопоказания те же, что у бутадiona.

Клофезон (перклюзон) — равномолекулярное соединение клофесамида и фенилбутазона (бутадiona). Оказывает выраженное противовоспалительное действие, усиливает выделение мочевой кислоты. В связи с наличием в молекуле клофезона бутадiona препарат рекомендуется применять тогда, когда другие НПВС неэффективны. Выпускается в таблетках и капсулах по 0.2 г, в свечах и в виде мази. Суточная доза в таблетках составляет 1200-1800 мг (по 1-2 таблетки 2-3 раза в день). Свечи применяют ректально по 400 мг (1 свеча) 1 или 2 раза в день.

Побочные действия и противопоказания те же, что у бутадiona.

Азапропазон (реймокс, промексан) — выпускается в таблетках по 0.3 и 0.6 г. Наряду с обезболивающим и противовоспалительным обладает также урикозурическим действием.

Суточная доза составляет 1200 мг (иногда 1800 мг) в два или четыре приема. Лица, длительно принимающие препарат, должны употреблять его в меньших дозах; лицам пожилого возраста следует принимать 300 мг утром и 300-600 мг на ночь.

Побочные реакции: диспепсия, желудочно-кишечные кровотечения, головная боль, головокружение, отек, аллергические кожные реакции, возможна лейкопения.

Анальгин — применяется в таблетках по 0.5 г 2-4 раза в день и внутримышечно 2 мл 5% раствора только при выраженном болевом синдроме.

В 70-х годах было установлено, что анальгин может вызывать тяжелые реакции: анафилактический шок и агранулоцитоз.

В США с 1977 г. анальгин запрещен, он запрещен также в Норвегии, Австралии, Ирландии.

1.1.3. Производные индолуксусной кислоты

Индометацин (индоцид, метиндол, интебан, амуно) — высокоэффективный противовоспалительный жаропонижающий, анальгетический препарат.

Формы выпуска: драже по 0.025 г, капсулы по 0.025 г, свечи по 0.1 г, форма ретард (продленного действия) по 0.075 г, мазь (метиндоловая, индометациновая).

Суточная доза составляет 75-150 мг (т.е. 1-2 таблетки или капсулы 3 раза в день до получения эффекта), в дальнейшем переходят на поддерживающую дозу 75 мг в сутки.

Препарат продленного действия метиндол-ретард назначают по 1-2 таблетки 1 раз в день. При плохой переносимости препарата внутрь применяют индометациновые свечи по 1 свече в задний проход 1-2 раза в день.

Побочные действия индометацина (наблюдаются у 18-20% больных):

- со стороны ЖКТ — боли в эпигастрии, тошнота, отсутствие аппетита, понос, развитие острой язвы желудка, эрозивного гастрита, желудочно-кишечное кровотечение;
- со стороны ЦНС — головная боль, головокружение, обморочные состояния, сонливость, спутанность сознания и мыслей, депрессия и судороги;
- реакция повышенной чувствительности к индометацину (сыпь, крапивница, кожный зуд, выпадение волос, одышка, описаны астматические приступы); БА обусловлена торможением синтеза PgE и увеличением — $PgF_{2\alpha}$;
- снижение функции почек;
- со стороны глаз — помутнение роговицы, изменение полей зрения и зрачка;
- изменения крови — лейкопения, редко — гипопластическая анемия.

Противопоказания к применению индометацина:

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- бронхиальная астма;
- паркинсонизм, эпилепсия, психические нарушения;
- повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте;
- беременность, кормление грудью.

Сулиндак (клинорил) — инденовое производное индометацина. Особенностью этого НПВС является хорошая переносимость. Препарат выводится из организма в основном почками (преимущественно в натриевой конъюгированной форме) в неактивном виде, поэтому считается, что он в меньшей степени влияет на их функцию, чем другие НПВС.

Препарат обладает удовлетворительной переносимостью, назначается в суточной дозе 400 мг (редко 600 мг) в 3 приема после еды, можно в 2 приема. Выпускается в таблетках по 100 мг и 200 мг.

Этодолак (лодин) назначается в суточной дозе 1200 мг.

1.1.4. Производные антралиновой кислоты

Флуфенамовая кислота — назначается по 600 мг в сутки (по 0.2 г 3 раза в день).

Мефенамовая кислота — выпускается в таблетках по 0.25 и 0.5 г, принимается внутрь по 0.25-0.5 г 3 раза в день.

Препарат хорошо переносится (иногда его назначают при плохой переносимости салицилатов), однако может вызвать тошноту, рвоту, боли в брюшной полости, понос. Целесообразно принимать после еды и запивать молоком.

Нифлумовая кислота — препарат близок к мефенамовой кислоте, назначается по 0.25 г (по 1 капсуле) 3 раза в день после еды.

Толфенамовая кислота (клотам) — выпускается в капсулах по 100 мг, суточная доза составляет 400-600 мг.

Препараты антралиновой кислоты обладают слабым противовоспалительным и обезболивающим действием, поэтому в настоящее время в ревматологии они применяются редко.

Наиболее часто встречающиеся побочные действия препаратов этой группы: понос, тошнота, рвота, кожные сыпи, нестойкая лейкопения.

1.1.5. Производные пропионовой кислоты

Ибупрофен (бруфен) — обладает хорошим анальгетическим эффектом и минимальными противовоспалительными свойствами. Для него характерна хорошая переносимость, отсутствие симптомов раздражения ЖКТ даже при длительном применении препарата. Ибупрофен выпускается в драже по 200 мг, назначается по 200 мг 4-5 раз в день, однако в последние годы показано, что более адекватной разовой дозой является 400 мг, а средней суточной — 1200 мг, допускается максимальная суточная доза 2400-3200 мг (В. А. Насонова, 1994).

У ряда больных возможны диспептические явления. Препарат противопоказан при язвенной болезни, БА, язвенном колите.

Кетопрофен (орудис, профенид, кнавон) — выпускается в капсулах по 50 и 100 мг. Назначается по 1 капсуле 2-3 раза в день.

Побочные действия и противопоказания те же, что у ибупрофена.

Продленные формы препарата — таблетки *профенид пролонгированный* по 0.2 г (принимают по 1 таблетке в день) и *кетонал ретард* в таблетках по 0.1 г (принимают по 1 таблетке 2 раза в день).

Флурбипрофен (флугалин) — выпускается в драже по 50 и 100 мг. Оказывает выраженное противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие.

Препарат принимают внутрь в суточной дозе 150-200 мг, разделив на 3-4 приема. У больных с выраженным обострением забо-

левания суточную дозу можно повысить до 300 мг, разделив на 3-4 приема.

Возможны побочные действия: тошнота, боли в эпигастрии, головная боль. Флурбипрофен противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Напроксен (напросин, норитис) — выпускается в таблетках по 250 мг. Препарат оказывает преимущественно анальгетическое действие и отличается хорошей переносимостью. По сравнению с вольтареном и ортофеном противовоспалительный эффект напроксена менее выражен. Период полувыведения препарата составляет 12 ч, и поэтому его можно применять 2 раза в сутки.

Опыт Института ревматологии показал, что при лечении ревматоидного артрита адекватная суточная доза напроксена составляет 750 мг. Назначение более высоких доз обычно не приводит к большему лечебному эффекту. 500 мг препарата целесообразно принимать за 1 ч до наступления пика болевого синдрома, а 250 мг — через 12 ч после первой дозы. Иногда приходится повысить суточную дозу до 1500 мг.

Препарат используют как в виде таблеток по 0.25 г, так и в виде комбинации таблеток и свечей по 0.5 г.

Напроксен не рекомендуется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Апранакс (натриевая соль напроксена) — выпускается в таблетках по 275 и 550 мг. После приема внутрь всасывается быстрее, чем напроксен. Это обусловлено тем, что препарат растворяется в желудочном соке и сразу осажается в виде очень мелких частиц напроксена. В общий кровоток препарат поступает в большей концентрации и быстрее, чем обычный напроксен.

После приема апранакса до еды пик концентрации напроксена создается в крови через час (после еды — через 2 ч). Благодаря этому лечебный эффект наступает быстро. Средний период полувыведения препарата составляет 13 ч, что позволяет применять его 2 раза в сутки.

Суточная доза препарата составляет 550-1100 мг (в 2 приема утром и вечером). При длительном лечении дозу можно уменьшить или увеличить, например, до 1650 мг в сутки на ограниченный период времени.

Переносимость препарата удовлетворительная, однако возможны те же побочные явления, что и у других НПВС, прежде всего гастропатия.

Сургам (трипрофеновая кислота) — селективно подавляет синтез PGE_2 и $\text{PGE}_{2\alpha}$, практически не ингибирует образование защитных простагландинов желудка. Выпускается в таблетках по 300 мг, назначается по 1 таблетке 2 раза в день, обладает выраженным противовоспалительным и болеутоляющим эффектом, сравнимым с таковым у индометацина.

Переносимость препарата удовлетворительная, возможны диспептические явления, кожные реакции.

Противопоказания те же, что и у других НПВС: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, индивидуальная непереносимость.

Ренгазил (пиррофен) — выпускается в капсулах по 0.4 г, в ампулах (в 1 ампуле содержится 0.4 г активного вещества), в свечах по 0.6 г. По лечебному противовоспалительному и болеутоляющему эффекту превосходит ибупрофен, сравним с напроксеном и флугалином.

Суточная доза — 1200 мг (в 3 приема) в течение 2-3 недель; затем суточную дозу можно снизить до 800 мг.

Фенопрофен (фенопрон, налфон) — назначается в суточной дозе 3200 мг в 3 приема.

Фенбуфен (ледерлен) — назначается в суточной дозе 900 мг в 2 приема.

1.1.6. Производные фенилуксусной кислоты

Диклофенак-натрий (вольтарен, ортофен, наклофен) — выпускается в таблетках по 0.025 и 0.05 г, в таблетках длительного действия (ретард) по 0.1 г, в свечах с содержанием в них лекарства 0.05 и 0.1 г, в ампулах с содержанием вещества 0.075 г, в виде мазей, гелей.

Средняя суточная доза препарата — 100-150 мг, при необходимости она увеличивается до 200-300 мг.

Препарат стойко и сильно подавляет синтез провоспалительных простагландинов.

Диклофенак-натрий имеет следующие особенности:

- больше и в более высокой концентрации находится в синовиальной жидкости и в синовиальной ткани, чем в крови. Препарат оказывает выраженное противовоспалительное и болеутоляющее действие при РА;
- выпускается в таблетках с устойчивым к действию желудочного сока покрытием (этим объясняется его слабое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка); всасывание активного препарата начинается только в двенадцатиперстной кишке, но уже через 30 мин достигается максимальный уровень его в плазме;
- в связи с малым влиянием на ЖКТ возможно длительное применение препарата (месяцами, даже годами);
- по противовоспалительному действию превосходит индометацин.

В редких случаях при лечении диклофенак-натрием возможно развитие гастропатии (боли в эпигастрии, тошнота), головных болей, головокружений. Не рекомендуется применять препарат при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Диклофенак-натрий нельзя сочетать с ацетилсалициловой кислотой, так

как последняя снижает содержание вольтарена в плазме крови на 30%.

Вольтарен-ретард — диклофенак-натрий продленного действия, в 1 таблетке содержит 100 мг препарата, применяется 1 раз в сутки.

Диклофенак-калий (вольтарен-рапид) — назначается в суточной дозе 150 мг.

Фентиазак (норведан, донорест) — применяется в суточной дозе 900 мг.

Лоназалак-кальций (ирритен) — применяется в суточной дозе 600 мг.

1.1.7. Оксикамы

Пироксикам — является бензотиазинным производным, обладает активным противовоспалительным действием, период полувыведения составляет около 36-45 ч, это обуславливает длительность действия препарата и возможность приема его 1 раз в день.

Пироксикам выпускается по 10 мг в таблетках и капсулах, принимают по 10-20 мг 1 раз в день, возможен также прием по 10 мг 2 раза в день, суточную дозу можно увеличить до 40 мг.

Переносимость препарата удовлетворительная, однако у некоторых больных возможны побочные действия, такие же, как у других НПВС. Противопоказания те же, что у индометацина и других НПВС. При сочетании приема пироксикама с ацетилсалициловой кислотой уровень пироксикама в плазме крови снижается.

Роксикам — аналогичен пироксикаму.

Теноксикам — близок к пироксикаму, но период полувыведения препарата составляет 60-75 ч, т.е. теноксикам действует более длительно, чем роксикам и пироксикам. Препарат хорошо и быстро проникает в синовиальную жидкость. По противовоспалительному эффекту равен или превосходит вольтарен.

Назначается по 20 мг 1 раз в день. Допускается доза 40 мг 1 раз в день.

1.1.8. Производные хиназолонов

Производные хиназолонов — новая группа НПВС. Сюда относятся **проквазон** и **флупроквазон**, которые быстро всасываются уже в полости рта и в ЖКТ.

Препараты назначаются в дозе 300 мг 3 раза в день, что соответствует по эффективности 75 мг индометацина, 500 мг напроксена, 1200 мг ибупрофена.

1.1.9. Побочные действия НПВС

Влияние НПВС на ЖКТ и печень

Наиболее частое осложнение при лечении НПВС — поражение ЖКТ.

У 30-40% больных, получающих НПВС, наблюдаются диспептические нарушения, у 10-20% — развивается язва желудка, у 2-5% — кровотечение и перфорация язвы.

Признается существование специфического синдрома, связанного с применением НПВС — гастропатии.

Согласно данным Hart (1980), наибольшей ulcerогенной активностью обладают аспирин, пироксикам, индопрофен и индометацин.

Противовоспалительное и анальгетическое действие НПВС связано прежде всего с торможением синтеза провоспалительных простагландинов (за счет угнетения простагландинсинтазы), которые являются одними из основных медиаторов боли и воспаления. Но наряду с этим угнетается и синтез простагландинов, повышающих защитные свойства слизистой оболочки желудка, усиливающих образование слизи и бикарбонатов и понижающих секрецию соляной кислоты.

Следовательно, развитие НПВС-гастропатии во многом связано с нарушением синтеза гастропротекторных простагландинов.

Основными факторами риска развития НПВС-гастропатии считаются следующие:

- пожилой возраст (особенно у женщин);
- наличие в анамнезе язвы желудка, желудочно-кишечного кровотечения, мелены;
- одновременная терапия глюкокортикоидами;
- длительная терапия НПВС в больших дозах или одновременный прием 2-3 препаратов этой группы.

НПВС-гастропатия имеет следующие клинические особенности:

- поражение преимущественно антрального отдела желудка (эритема слизистой оболочки, кровоизлияния, эрозии, язвы);
- нередкое отсутствие клиники поражения желудка, поэтому диагноз обычно устанавливают при гастроскопии;
- первым проявлением НПВС-гастропатии более чем у половины больных оказываются желудочно-кишечные кровотечения, угрожающие жизни;
- у больных пожилого возраста значительно реже наблюдаются клинические симптомы, позволяющие заподозрить развитие осложнений, и выше риск летального исхода.

Существуют три пути улучшения переносимости НПВС и профилактики НПВС-гастропатии:

- одновременное применение препаратов, защищающих слизистую оболочку ЖКТ;
- применение кишечнорастворимых лекарственных форм НПВС и ректальных форм;
- разработка препаратов, оказывающих селективное действие на ферменты или рецепторы, участвующие в синтезе медиаторов боли и воспаления (прежде всего простагландинов и лейкотриенов).

Для защиты слизистой оболочки ЖКТ при лечении НПВС применяются блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, омепразол, но наиболее перспективным считается *мизопростол* (сайтотек) — гастроцитопротекторный простагландин E_2 , который предупреждает развитие язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, получающих НПВС.

Мизопростол назначается в таблетках по 0.2-0.4 мг 4 раза в день после еды или после приема НПВС.

Применяется также комбинированный препарат *артротек*, в состав которого входит диклофенак в дозе 50 мг и мизопростол в дозе 200 мкг. Язвы и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки при длительном лечении артротексом встречаются почти в 2 раза реже, чем при лечении РА только диклофенаком.

Доказано существование двух изоферментов циклооксигеназы, на которую действуют НПВС. Первый изофермент (COX1) оказывает влияние на целостность слизистой оболочки, функцию тромбоцитов и почечной кровотока. Второй изофермент (COX2) является “воспалительным”, т.е. контролирует продукцию простагландинов при воспалительных состояниях.

Учитывая эти данные, в качестве НПВС, избирательно действующего на COX2 и, следовательно, подавляющего синтез провоспалительных простагландинов и воспалительные реакции, и не подавляющего синтез гастроцитопротекторных простагландинов, создан препарат *намебутон*. При длительном применении намебутона язвы, осложнившиеся кровотечением, наблюдались лишь в 0.03% случаев (т.е. у 1 больного из 3315), в то время как при лечении другими НПВС — в 0.5% случаев (у 6 из 1099 больных) (Espinoso, 1993; Morgan, 1993).

Помимо простагландинов в развитии воспаления большую роль играют лейкотриены и фактор активации тромбоцитов, а также металлопротеиназы. Изучается возможность применения в качестве НПВС ингибиторов 5-липоксигеназы, снижающих образование лейкотриенов, а также препарата *нимезулида* (он ингибирует продукцию кислородных радикалов активированными нейтрофилами, высвобождение гистамина тучными клетками и фак-

тора активации тромбоцитов базофилами, а также угнетает активность фосфодиэстеразы IV типа).

Влияние НПВС на печень

Из других побочных действий НПВС следует указать на возможность поражения печени (холангиолитический и паренхиматозный гепатит), степень тяжести этого гепатита бывает разная — от “невинного”, преходящего повышения в крови уровня трансаминаз до тяжелого токсического гепатита. Наиболее часто поражения печени встречаются при лечении фенилбутазоном (бутадиионом), индометацином, аспирином. Из новых препаратов гепатотоксичность могут проявить сулиндак, диклофенак, пироксикам. В ходе длительного лечения РА НПВС следует контролировать уровень в крови щелочной фосфатазы, аминотрансфераз, γ-глутамилтранспептидазы, фруктозо-1-фосфатаальдозазы и других показателей функционального состояния печени.

Влияние НПВС на почки

Почки занимают ведущее место в синтезе и метаболизме простагландинов, участвующих в регуляции почечного кровотока, клубочковой фильтрации, секреции ренина, канальцевом транспорте ионов и обмене воды. Поэтому НПВС, влияя на синтез простагландинов, могут изменять их действие у пациентов с сердечной недостаточностью, ХПН, нефротическим синдромом и другими заболеваниями.

Аспирин уменьшает на 60% клиренс эндогенного креатинина у больных люпус-нефритом; ибупрофен, напроксен, фенпрофен могут вызвать острый канальцевый некроз; бутадиион также способен вызывать поражение канальцев почек и значительно стимулирует урикозурию с дальнейшим отложением уратов в канальцах почек.

Применение индометацина, напроксена и некоторых других НПВС может вызвать развитие нефротического синдрома (за счет снижения клубочковой фильтрации, скорости образования мочи, клиренса свободной воды и экскреции электролитов).

Побочные гематологические эффекты НПВС

Наиболее часто НПВС вызывают такие гематологические нарушения, как анемия, лейкопения, тромбоцитопения, в некоторых случаях агранулоцитоз, панцитопения. Обычно такие осложнения развиваются при лечении фенилбутазоном (бутадиионом), реже — сулиндаком, диклофенаком, пироксикамом. Частота гипопластической анемии при лечении бутадиионом составляет 1 на 10,000–20,000 больных.

Побочные психические и неврологические эффекты НПВС

Психические нарушения и неврологические расстройства наблюдаются в 1% случаев при лечении НПВС и наиболее характерны для аспирина и индометацина.

При лечении индометацином могут быть головные боли, головокружение, сонливость, депрессия, повышение АД, психические нарушения.

При передозировке салицилатов и при повышении уровня салицилатов в крови более 20 мг развиваются тошнота, рвота, головная боль, учащенное дыхание, шум в ушах, психические расстройства.

При лечении аспирином возможны 3 типа реакции идиосинкразии: “аспириновая астма”, крапивница, ангионевротический отек Квинке, анафилактический шок.

При длительном лечении ибупрофеном у некоторых больных возможно развитие токсической амблиопии.

Кожные реакции на применение НПВС

Кожные реакции при лечении НПВС могут выражаться в виде синдрома Стивенса-Джонса (буллезная многоформная экссудативная эритема с поражением слизистых оболочек), синдрома Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), мультиформной эритемы, эксфолиативного дерматита. Последний наиболее часто наблюдается при лечении индометацином.

По данным Albengres (1988), дерматологические побочные реакции наиболее присущи фенилбутазону (развиваются в 1 случае на 10,000 назначений), фенбуфену (1:25,000) и тиапрофеновой кислоте (1:80,000) и реже всего отмечаются при назначении ибупрофена (1:200,000) и сулиндака (1:90,000).

Тщательный и длительный (на протяжении 3 лет) контроль за частотой и выраженностью побочных реакций самого разного характера был проведен в США у 2747 больных РА, принимавших 11 препаратов из группы НПВС (Fries, 1991). Суммарный “индекс токсичности” оказался наибольшим у индометацина, толметина, меклофенамовой кислоты (соответственно 3.9, 3.96, 3.86), а наименьшим — у салсалата (1.28), кишечнорастворимого аспирина (1.37) и ибупрофена (1.94). У сулиндака, фенпрофена, пироксикама, напроксена и кетопрофена “индекс токсичности” был примерно одинаковым (2.89–3.44). Таким образом, наименее токсичными из НПВС являются “старые препараты” — производные салициловой кислоты.

1.1.10. Взаимодействие НПВС с другими лекарствами

Все НПВС имеют высокую степень сродства к белкам плазмы крови, в основном к альбумину. Являясь органическими кислотами, НПВС способны вытеснять из связи с белком другие препара-

ты (также являющиеся органическими кислотами) и занимать их место. Вытеснение лекарства из связи с белками приводит к увеличению концентрации его фармакологически активной свободной фракции.

Взаимодействие НПВС и метотрексата

При комбинированном применении салицилатов и метотрексата последний вытесняется из связи с белком, одновременно угнетается секреция метотрексата в проксимальном отделе почечных канальцев, в результате резко возрастает концентрация метотрексата в крови, и, естественно, его токсичность.

Взаимодействие НПВС и антикоагулянтов

При одновременном применении салицилатов (аспирин) с антикоагулянтами непрямого действия (производными индандио-на) усиливается действие антикоагулянтов, угнетается функция тромбоцитов. При одновременном применении бутадиона и антикоагулянтов удлиняется протромбиновое время, повышается риск геморрагий. Другие НПВС также усиливают действие антикоагулянтов. Однако при взаимодействии кетопрофена, индометацина, диклофенака, сулиндака, напроксена с кумариновыми антикоагулянтами гипокоагулирующий эффект последних усиливается незначительно или по крайней мере меньше, чем при взаимодействии с салицилатами.

Взаимодействие НПВС и диуретиков

Эндогенные простагландины являются медиаторами эффектов петлевых диуретиков. НПВС, подавляя синтез простагландинов, снижают мочегонный эффект петлевых диуретиков. При совместном применении НПВС и калийсберегающих диуретиков (амилорид, верошпирон, триамтерен) наблюдается уменьшение натрийуретического эффекта.

Вследствие вышеизложенного возможно усугубление явлений сердечной и почечной недостаточности и отека при лечении НПВС (особенно бутадионом), прежде всего лиц пожилого возраста.

Взаимодействие НПВС и гипотензивных средств

НПВС противодействуют гипотензивному эффекту лекарств, применяемых при артериальной гипертензии. Индометацин ослабляет гипотензивный эффект тиазидовых диуретиков, β -адреноблокаторов, гидралазина, каптоприла, празозина. Пироксикам значительно снижает гипотензивный эффект β -блокаторов.

Эти эффекты связаны с блокирующим действием НПВС на синтез гипотензивных простагландинов.

Взаимодействие НПВС с сердечными гликозидами

При одновременном назначении фенилбутазона (бутадиона) с сердечным гликозидом дигитоксиком усиливается метаболизм дигитоксина в печени, концентрация его в крови снижается, наряду с этим бутадион вызывает задержку натрия и воды, все это может усугубить сердечную недостаточность.

Взаимодействие НПВС и гипогликемизирующих препаратов

При совместном применении салицилатов и гипогликемизирующих производных сульфанилмочевины происходит угнетение метаболизма сульфанилмочевины и толбутамида и усиливается их гипогликемизирующий эффект.

Взаимодействие НПВС и кортикостероидов

При одновременном применении аспирина и глюкокортикоидов снижается уровень аспирина в крови в связи с усилением его метаболизма, при уменьшении дозы глюкокортикоидов без изменения дозы аспирина возможно накопление салицилатов с риском интоксикации.

Взаимодействие НПВС и нейротропных средств

Фенилбутазон (бутадион) при одновременном применении с карбамазепином, фенобарбиталом ингибирует метаболизм последних и ведет к повышению уровня их в крови.

Взаимодействие НПВС между собой

В целях усиления противовоспалительного и анальгезирующего действия иногда комбинируют НПВС.

При одновременном применении аспирина и индометацина в крови снижается концентрация индометацина в связи с уменьшением его всасывания в ЖКТ и повышением экскреции с желчью. Аспирин также понижает концентрацию вольтарена в крови.

При сочетанном применении аспирина и кетопрофена уменьшается связывание кетопрофена с белками плазмы крови, повышается плазменный клиренс кетопрофена, снижается метаболическое превращение его в конъюгированные формы и их элиминация, в итоге уровень кетопрофена в плазме возрастает.

Взаимодействие НПВС и аминогликозидных антибиотиков

При совместном применении аминогликозидов и индометацина снижается выделение аминогликозидов из организма и возможна интоксикация ими.

1.1.11. Рекомендации по рациональному применению НПВС у больных ревматоидным артритом

1. Лечебный эффект НПВС проявляется достаточно быстро — обычно в течение первой недели. Если за это время состояние больного не улучшается, следует заменить препарат другим НПВС.

2. В лечении РА НПВС рекомендуется придерживаться принципа монотерапии, т.е. лечить одним НПВС, так как при приеме двух и более препаратов из группы НПВС увеличивается риск развития побочных эффектов и возможны нежелательные взаимодействия препаратов.

3. Не существует одного самого лучшего препарата для всех больных. Выбор оптимального НПВС и его дозы производится эмпирически, поскольку индивидуальная эффективность и переносимость отдельных препаратов колеблется в широких пределах. Препарат не следует менять, пока он проявляет свое действие и пока нет выраженных побочных действий.

4. Надо внимательно следить за появлением побочных действий и своевременно отменять препарат и переходить на другой.

5. Любой новый препарат для данного больного назначают сначала в заведомо небольшой дозе, чтобы уменьшить выраженность возможных аллергических реакций. При хорошей переносимости через 2-3 дня суточную дозу повышают.

Противовоспалительная и анальгетическая активность НПВС в среднем прямо пропорциональна величине разовой и суточной дозы. Если результат терапии признается недостаточным, дозу препарата увеличивают до полной.

6. При сочетании НПВС с другими лекарственными препаратами следует помнить об их перекрестном взаимодействии с противосудорожными, противодиабетическими средствами, дигитоксиком и др.

7. Рекомендуется начинать противовоспалительную терапию при РА с аспирина или неацетилированных салицилатов, так как эти средства достаточно эффективны, дешевы и имеют невысокий "индекс токсичности".

Большинство ревматологов начинают лечение РА салицилатами еще и потому, что в последние годы созданы лекарственные формы аспирина с кишечнорастворимым покрытием таблеток (исприн, экотрин), микрокристаллизованные формы в поливинилацетатной оболочке (микристин и др.). Это позволило снизить частоту эрозивно-язвенных изменений желудка. Создан также аспирин пролонгированного действия (достаточно однократного приема этого препарата в течение дня).

В ряде случаев лечение РА целесообразно начинать с неацетилированных салицилатов (долобид, трилисат, дисалцид), которые, по данным двойных слепых исследований, не уступают по эффективности аспирину. Частота побочных реакций и гастропатий у этих препаратов значительно меньшая, чем у аспирина. Они практически не влияют на функцию тромбоцитов, не усиливают бронхоспазм у больных бронхиальной астмой, не уменьшают почечный кровоток, их можно применять 2 раза в сутки.

Побочные реакции неацетилированных салицилатов (шум в ушах, вестибулярные нарушения, снижение слуха) не опасны, зависят от дозы и полностью исчезают после отмены.

При отсутствии эффекта от салицилатов можно перейти на производные пропионовой кислоты (бруфен, напроксен, пироксикам). "Индекс токсичности" этих препаратов, особенно бруфена, ниже, чем у индометацина.

Индометацин и вольтарен остаются в качестве резерва.

В случае доступности бруфена, напроксена, сулиндака или плохой переносимости аспирина лечение можно начать с них, так как они переносятся хорошо.

8. Кратность приема препаратов в течение дня зависит от особенностей фармакокинетики НПВС. Для большинства из них оптимален 3-4-разовый прием (короткодействующие препараты). Предпочтение следует отдавать препаратам длительного действия.

Ретард-формы разработаны для диклофенак-натрия (вольтарена), индометацина (метиндол-ретард), кетопрофена, аспирина, флурбипрофена. Их принимают 1 раз в день.

9. Для повышения эффективности НПВС имеет значение индивидуальное распределение величины разовых доз препарата в течение дня в зависимости от колебаний выраженности болей и скованности у конкретного человека.

При выраженной утренней скованности и интенсивных болях в суставах утром и ночью целесообразно как можно более раннее применение быстровсасывающихся НПВС или назначение длительно действующих препаратов на ночь.

Наибольшей быстротой всасывания в ЖКТ и соответственно более быстрым началом действия (в пределах 1 ч) обладают ибупрофен, кетопрофен (орудис), толектин, меклофенамовая кислота, диклофенак-натрий, диклофенак-калий, натриевая соль напроксена.

На ночь больному целесообразно принять пролонгированные формы НПВС: метиндол-ретард — 0.075 г, метиндол в свечах — 0.075 г (ректально), диклофенак-натрий (вольтарен) ретард — 0.1 г.

На недолгое время, а при хорошей переносимости — и на более продолжительные сроки больным с сильными болями ночью и утром и выраженной утренней скованностью можно рекомендовать применение двух препаратов в разное время дня (например, быстровсасывающегося или короткодействующего утром и днем — напроксена или бруфена и длительно действующего вечером — метиндол-ретарда или вольтарен-ретарда).

10. В случае сохранения интенсивных болей в суставах, несмотря на применение вольтарена или индометацина, целесообразно на некоторое время добавить анальгин или пирабутол (реопирин), разумеется, с учетом возможных побочных действий этих препаратов.

11. У большинства больных лучшим препаратом является вольтарен (диклофенак-натрий).

12. НПВС применяются при РА в течение многих месяцев, лет и даже постоянно, если они эффективны, хорошо переносятся, не вызывают серьезных побочных явлений, особенно гастропатий.

13. Монотерапия НПВС применяется только при легком течении РА. При остальных формах РА НПВС входят в комплексную терапию и применяются в сочетании с базисными средствами, нередко с глюкокортикоидами.

1.2. Кортикостероидные противовоспалительные средства (глюкокортикоидные препараты)

Механизм действия глюкокортикоидных препаратов обусловлен прежде всего влиянием на транскрипцию генов клетки-мишени через глюкокортикоидные рецепторы.

1. В последние годы установлено, что основой иммунорегуляции и развития воспаления является система цитокинов. Глюкокортикоиды способны подавлять транскрипцию и трансляцию генов провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-8 (ИЛ-8), кроме того, глюкокортикоиды усиливают деградацию генов ИЛ-2 и ИЛ-2-рецепторов. Эти эффекты обеспечивают противовоспалительный эффект глюкокортикоидов.

2. В развитии воспалительных реакций большую роль играет липокортин, который обнаруживается в лейкоцитах, эпителиальных клетках и предотвращает мобилизацию арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов путем подавления их гидролиза фосфолипазой A_2 и таким образом тормозит синтез простагландинов, тромбоксана, лейкотриенов. У больных РА обнаружены антитела к липокортину, которые могут подавлять его действие.

Глюкокортикоиды индуцируют синтез липокортина, что ведет к подавлению активности фосфолипазы A_2 и торможению синтеза провоспалительных простагландинов и лейкотриенов, в итоге воспалительный процесс подавляется.

3. Глюкокортикоиды подавляют транскрипцию генов металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизина), участвующих в конечных этапах деструкции хряща при РА, следовательно, глюкокортикоиды способны затормозить деструкцию хряща.

4. Глюкокортикоиды уменьшают проницаемость капилляров и лизосомальных мембран, выход из лизосом протеолитических лизосомальных ферментов, тем самым снижаются их повреждающий эффект и выраженность воспалительных реакций.

5. Глюкокортикоиды подавляют фагоцитоз и миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, что уменьшает активность воспаления.

6. Глюкокортикоиды блокируют компоненты комплемента C_1 - C_3 , что тормозит воспаление.

7. Глюкокортикоиды обладают выраженным иммунодепрессантным эффектом, причем Т-лимфоциты-хелперы гораздо более чувствительны к действию глюкокортикоидов, чем Т-лимфоциты-супрессоры; блокируется продукция антител и аутоантител при РА.

8. Глюкокортикоиды подавляют активность фибробластов и развитие соединительной ткани, тормозят процесс фиброза.

При лечении больных РА используются следующие варианты глюкокортикоидной терапии:

1. Локальное (внутрисуставное) введение глюкокортикоидов.
2. Местное (накожное) применение глюкокортикоидов в виде мазей.
3. Системное применение глюкокортикоидов:
 - ежедневный прием глюкокортикоидов внутрь;
 - альтернирующий режим приема глюкокортикоидов;
 - пульс-терапия метилпреднизолоном;
 - сочетанное применение глюкокортикоидов с базисными противоревматическими препаратами (в первую очередь с цитостатиками).

В этом разделе будет рассматриваться *системное применение глюкокортикоидов при РА*. Остальные варианты глюкокортикоидной терапии будут обсуждены ниже.

Для системного лечения применяются следующие препараты:

- *преднизолон* (преднизон) — таблетки по 0.005 г, ампулы в 1 мл 30 мг (внутривенно, внутримышечно);
- *триамцинолон* (полькортолон, берликорт, кенакорт) — таблетки по 0.004 г;
- *кеналог-40* — для внутримышечного введения (в 1 мл препарата содержится 40 мг триамцинолона);
- *дексаметазон* (дексазон, дексон) — таблетки по 0.0005 и 0.00075 г (т.е. 0.5 и 0.75 мг), ампулы для внутримышечного и внутривенного введения (в 1 мл содержится 4 мг дексаметазон-21-фосфата в виде натриевой соли);
- *метилпреднизолон* — таблетки по 0.004 г, ампулы для внутривенного и внутримышечного введения по 20, 40 и 8 мг натрия сукцината метилпреднизолона с приложением ампул с растворителем. Для длительного применения удобен препарат *медрол* (выпускается фирмой Upjohn), в таблетках по 4, 16, 32 и 100 мг;
- *солу-медрол* — является натрий-сукцинатом метилпреднизолона, выпускается во флаконах по 40, 125, 250, 500, 1000 и 2000 мг;
- *депо-медрол* — пролонгированный препарат метилпреднизолона ацетата, в 1 мл суспензии содержится 0.04 г вещества, вводится внутримышечно;

- **флостерон** — суспензия, в 1 мл которой содержится 2 мг бетамезона динатрия фосфата и 5 мг бетамезона дипропионата. Первый является легкорастворимым глюкокортикоидом, который хорошо всасывается в ткани и обеспечивает быстрый эффект; всасывание второго глюкокортикоидного компонента происходит медленно, за счет чего увеличивается длительность действия препарата. Флостерон вводится внутримышечно (1 мл каждые 2-4 недели) или внутрисуставно, действует длительно;
- **бетаметазон** — 9 α -фтор-16 β -метилпреднизолон;
- **дипрофос** — аналог флостерона (США).

Побочные действия глюкокортикоидов развиваются преимущественно при длительном системном их применении (длительная пероральная терапия), особенно при назначении больших доз. При коротких курсах глюкокортикоидной терапии побочные явления бывают редко.

Основные побочные действия:

- поражение ЖКТ: развитие хронического гастрита с повышенной секреторной функцией, эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, нередко осложняющихся кровотечением;
- кушингоидный синдром: ожирение с преимущественным отложением жира в области лица (лунообразное, круглое лицо), груди, живота; появление багрово-фиолетовых стрий (полос растяжения) в области бедер, в низу живота, в подмышечных впадинах; гипертрихоз у женщин;
- артериальная гипертензия;
- стероидный сахарный диабет (явный, манифестный или скрытый — т.е. нарушение толерантности к глюкозе);
- атрофия кожи и мышц (как проявление катаболического эффекта) и снижение мышечной силы;
- остеопороз костей и позвоночника (в редких случаях даже переломы и асептические некрозы костей);
- задержка натрия и воды в организме;
- повышенное выведение калия и кальция из организма;
- обострение хронических инфекций (в первую очередь туберкулеза);
- при длительном лечении детей задержка роста, процессов окостенения, запаздывание полового развития;
- нарушение менструального цикла;
- в редких случаях психозы, катаракты, кожные кровоизлияния;

- при длительном, особенно многолетнем лечении глюкокортикоидами развивается недостаточность коры надпочечников и при внезапном уменьшении или отмене глюкокортикоидов развивается надпочечниковый криз.

Учитывая побочные эффекты глюкокортикоидной терапии, она противопоказана при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии II и III степени, недостаточности кровообращения II и III степени, сахарном диабете, активном туберкулезе и других активных формах инфекции, выраженном остеопорозе, тромбоэмболическом синдроме.

Для системного лечения глюкокортикоидами при РА существуют строгие показания:

- тяжелые формы РА с системными проявлениями, висцеритами, высокой лихорадкой, максимальной активностью процесса; в этом случае глюкокортикоиды часто комбинируют с цитостатиками (терапевтический эффект усиливается, побочные явления уменьшаются);
- неэффективность всех остальных методов лечения активного ревматоидного воспаления при суставной форме РА;
- социальные показания для назначения глюкокортикоидов в малых дозах по утрам, если больной является единственным кормильцем семьи и вынужден продолжать работу.

1.2.1. Рациональная терапия глюкокортикоидами (системная пероральная глюкокортикоидная терапия)

1. Глюкокортикоиды не должны быть первым препаратом, назначаемым сразу после постановки диагноза ревматоидного артрита.

2. Глюкокортикоиды должны назначаться по изложенным выше строгим показаниям при отсутствии эффекта от других методов лечения. Средняя суточная доза преднизолона составляет 7.5-15-30 мг, в наиболее тяжелых случаях — 40-60 мг или проводится пульс-терапия. Указанные дозы назначают до получения терапевтического эффекта, затем каждые 5-7 дней доза постепенно снижается на $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{8}$ таблетки до поддерживающей дозы (обычно 2.5-5-7.5 мг преднизолона). Эту дозу принимают до стойкого улучшения. Длительность курса лечения зависит от тяжести течения РА.

При достижении поддерживающих доз можно попытаться перейти на методику альтернирующей терапии, т.е. назначение удвоенной поддерживающей дозы через день. Альтернирующая терапия позволяет уменьшить вероятность подавления функции надпочечников и их атрофии, так как в день, когда глюкокортикоиды не принимаются, происходит повышенный выброс гипофизом кортикотропина, что стимулирует пучковую зону коры надпочеч-

ников. Однако перевод больного на альтернирующий метод глюкокортикоидной терапии должен проводиться под контролем его состояния. При усилении болей в суставах и скованности на фоне альтернирующего метода приходится прибегать к ежедневной терапии глюкокортикоидами.

В дни перерыва целесообразно применить *этимизол* по 0.1 г 2-3 раза в день для стимуляции гипофизарно-надпочечниковой системы.

3. Если первоначальные (исходные) дозы глюкокортикоидов сравнительно невелики (7.5-10 мг преднизолон в сутки), можно сразу попытаться применить альтернирующую терапию. Существует мнение, что тканевые биологические эффекты преднизолон сохраняются в течение 2 суток. Однако альтернирующий метод обычно используют после подавления воспалительной и иммунологической активности, т.е. с переходом на поддерживающую терапию.

4. Для длительного лечения наиболее пригоден *метилпреднизолон* (медрол); эти препараты меньше других обладают катаболическими эффектами (в меньшей мере вызывают атрофию кожи, мышц, остеопороз костей, позвоночника). Препараты триамцинолон, дексаметазон в связи с их выраженным катаболическим действием рекомендуется применять кратковременно при обострении и непереносимости преднизолон. Дозы триамцинолона и дексаметазон пересчитываются по отношению к преднизолону "таблетка за таблетку".

5. Целесообразно попытаться ввести всю суточную дозу глюкокортикоида в 8 ч утра. Именно в это время наблюдается наибольшая активность пучковой зоны надпочечников и при приеме суточной дозы глюкокортикоидов в это время вероятность угнетения надпочечников наименьшая. Если такой метод приема глюкокортикоидов не обеспечивает уменьшения скованности и боли в суставах на длительный промежуток времени, можно назначить $2/3$ дозы в 8 ч утра и $1/3$ дозы в 10-12 ч, т.е. вся доза принимается в первой половине дня. Однако у ряда больных возникает необходимость трех- и даже четырехкратного приема в течение суток (утром, 2 раза днем и на ночь). Но и в этом случае большую часть дозы приходится давать утром.

6. Нецелесообразно использовать для системной глюкокортикоидной терапии депо-препараты внутримышечно, так как в этом случае невозможно учесть суточный ритм болей, препарат адсорбируется неравномерно, уровень его в крови колеблется, кроме того, депо-препараты могут вызвать тяжелые атрофии подлежащих мышц, а также стойкую блокаду функции надпочечников.

7. Перед назначением глюкокортикоидов надо оценить все "за" и "против" этого метода, учесть противопоказания к нему, а в ходе лечения следить за появлением побочных эффектов глюкокортикоидной терапии и вовремя отменить ее, если же это невоз-

можно, то снизить дозу и скорректировать неблагоприятные эффекты лечения.

8. Следует также всегда помнить о возможности развития кортикостероидной зависимости, особенно при назначении больших доз глюкокортикоидов и длительной терапии. Поэтому важно пытаться обойтись меньшими дозами и непродолжительными курсами, а также использовать альтернирующий метод лечения.

9. Глюкокортикоиды не должны быть единственным препаратом, они должны быть лишь составной частью комплексной медикаментозной терапии. Как правило, их сочетают с НПВС (что позволяет иногда сократить дозу глюкокортикоидов даже на 50%) и с базисными средствами.

1.2.2. Пульс-терапия метилпреднизолоном

Пульс-терапия метилпреднизолоном заключается во внутривенном введении очень больших доз в течение короткого времени.

Этот метод применяется при наиболее тяжелых, быстро прогрессирующих суставно-висцеральных формах РА, ревматоидном васкулите, остром активном воспалении суставов.

Метод пульс-терапии осуществляется следующим образом: внутривенно капельно в течение 30-60 мин вводятся большие дозы метилпреднизолон (не менее 1 г) 1 раз в день на протяжении 3 суток. Наиболее часто для пульс-терапии используют метилпреднизолон, который был впервые синтезирован фармацевтической компанией Upjohn (США). Лекарственная форма метилпреднизолон натрия сукцинат, используемая для внутривенного введения, выпускается под торговым названием "Солу-Медрол". Солу-медрол при внутривенном введении в течение 1 ч достигает максимальной концентрации в плазме с последующим быстрым снижением ее в течение последующих 6-7 ч. Через 4 дня в периферической крови обнаруживают только следовые количества активного метилпреднизолон, недостаточные для депо-эффекта. Однако метилпреднизолон активно накапливается в различных тканях, особенно в эритроцитах, некоторых висцеральных тканях и головном мозге. Метилпреднизолон обладает способностью в большей степени депонироваться в воспаленных, чем в нормальных тканях. Эти фармакологические свойства солу-медрола, а также минимальная минералокортикоидная активность позволяют рассматривать его как средство выбора для пульс-терапии. Больным пожилого возраста с тенденцией к артериальной гипертензии и поражением миокарда более целесообразно введение меньших доз солу-медрола (250-500 мг) в течение нескольких дней.

Пульс-терапию метилпреднизолоном у больных РА с наиболее тяжелыми формами, ревматоидным васкулитом необходимо сочетать с активной цитостатической терапией, в первую очередь циклофосфамидом, так как только комбинированная терапия позволяет реально улучшить прогноз заболеваний (методику комби-

нированной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом — см. в разделе “Базисные средства”).

Преимуществом пульс-терапии метилпреднизолоном является достаточно низкая частота побочных действий, а также возможность в дальнейшем использовать более низкие дозы глюкокортикоидов для поддерживающей терапии.

Побочные эффекты пульс-терапии метилпреднизолоном:

Частые: гиперемия лица, изменение вкусовых ощущений, транзиторная артериальная гипертензия, транзиторная гипергликемия, артрит, артралгии, миалгии.

Редкие: некупирующаяся икота, анафилактические реакции, коллапс, неврологические расстройства (судороги, галлюцинации, головные боли, тошнота), диссеминация инфекции, внезапная смерть (аритмии на фоне электролитных нарушений — гипокалиемии).

При пульс-терапии метилпреднизолоном запрещается применение фуросемида.

2. Базисные средства

Базисные средства являются препаратами, которые оказывают влияние на основные механизмы патогенеза РА, способны существенно повлиять на его течение и замедлить прогрессирование, чего не могут сделать НПВС.

В связи со способностью базисных средств изменить течение РА, эти препараты получили широкое распространение.

Общими особенностями терапевтического действия базисных средств являются:

- медленное развитие лечебного действия и медленное достижение терапевтического эффекта (обычно через 2-4 месяца после начала лечения);
- выраженное подавление иммунных, лабораторных, клинических проявлений болезни);
- замедление темпов суставной деструкции;
- сохранение признаков улучшения и даже ремиссии в течение нескольких месяцев после отмены препарата, что связано с кумуляцией лекарственного средства в организме;
- близкая эффективность всех базисных средств (особенно на ранней стадии заболевания), которая снижается по мере прогрессирования болезни, когда на первый план выступает индивидуальный подбор препарата и его дозы;
- все базисные средства достаточно часто вызывают побочные реакции, которые заставляют прекращать лечение и назначать другой препарат.

Базисные или “модифицирующие болезнь” антиревматические препараты следует назначать сразу после постановки достоверного диагноза активного ревматоидного артрита.

Достоверный диагноз РА может быть поставлен не ранее 6 недель, следовательно, базисные средства должны назначаться не ранее 6 недель от начала заболевания РА. У пациента, имеющего 4 из 7 диагностических критериев (табл. 3), можно предполагать наличие ревматоидного артрита. При этом критерии 1-4 должны существовать не менее 6 недель.

Табл. 3. Критерии ревматоидного артрита (АРА, 1987).

№	Критерий	Определение
1.	Утренняя скованность	Утренняя скованность в суставах продолжительностью не менее 1 ч до полного исчезновения
2.	Артрит 3 и более суставных зон	По меньшей мере 3 сустава должны иметь одновременно установленные врачом припухлость мягких тканей (не только костные утолщения). Возможными суставными зонами справа или слева являются: проксимальные межфаланговые (ПМФ), метакарпофаланговые (МКФ), лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные и плюснефаланговые суставы
3.	Артрит суставов кисти	Припухлость хотя бы в одной из суставных зон — в лучезапястных, ПМФ или МКФ суставах
4.	Симметричный артрит	Одновременное поражение одинаковых суставных зон на обеих сторонах тела (билатеральное поражение ПМФ, МКФ или плюснефаланговых суставов учитывается без абсолютной симметрии)
5.	Ревматоидные узелки	Подкожные узелки над костными выступами по разгибательной стороне или аблизи сустава
6.	Ревматоидный фактор в сыворотке крови	Обнаружение ревматоидного фактора в сыворотке крови в патологическом титре
7.	Рентгенологические изменения	Типичные для РА рентгенологические изменения на одном заднепереднем снимке кисти (суставы пальцев или лучезапястный сустав): эрозии или отчетливый остеопороз, локализованные на пораженных или непосредственно на смежных суставах

К базисным средствам лечения РА относятся:

1. Препараты золота.
2. Иммунодепрессанты-цитостатики.
3. D-пеницилламин.

4. 4-Аминохинолиновые соединения.
5. Сульфаниламидные препараты (еульфасалазин, салапиридазин).
6. Энцефабол.
7. Циклоспорин и тенидап; моноклональные антитела к цитокинам и лимфоцитарным антигенам.
8. Метациклин.

В начальный период назначения, когда эти лекарства лишь накапливаются в организме и их эффект еще не проявляется, их комбинируют с НПВС, а по показаниям — с небольшими дозами преднизолона. Лечение всеми базисными средствами (за исключением аминохинолиновых) обычно начинают стационарно, но основное лечение продолжают амбулаторно. Оно должно осуществляться под постоянным врачебным контролем с регулярными анализами крови и мочи.

Об эффективности препарата делают заключение не ранее 3-4 месяцев. При непереносимости препарата или отсутствии эффекта назначают средство из другого класса базисных препаратов.

Наступающая ремиссия РА при лечении базисными средствами временная, длится несколько месяцев, поэтому целесообразно постоянное их применение.

2.1. Препараты золота

По эффективности препараты золота занимают 1 место среди базисных средств и вызывают значительное улучшение или ремиссию не менее чем у 80% больных РА. Препараты золота применяют при РА с 1929 г.

Механизм действия (окончательно неизвестен): препараты золота накапливаются в системе мононуклеарных фагоцитов и синовиальной оболочке, где долго сохраняются, тормозят функцию макрофагов, нейтрофилов, презентацию макрофагами антигена Т-хелперам, тормозят иммунопатологические реакции и образование ревматоидного фактора, угнетают активность комплемента, синтез провоспалительных простагландинов, выход из лизосом протеолитических ферментов.

Длительное применение золота способно затормозить прогрессирование РА, вызвать ремиссию процесса (иногда на 4-5 лет), в отдельных случаях даже восстановить костную структуру, несмотря на эрозии. Улучшение часто очень выражено и сопровождается полным исчезновением боли, нормализацией СОЭ, возможностью полной отмены НПВС.

Показания к назначению препаратов золота: суставная форма ревматоидного артрита при отсутствии эффекта от предшествующей терапии НПВС, особенно при быстром прогрессировании

ревматоидного артрита, раннем развитии костных эрозий и высоким титре ревматоидного фактора.

Назначать лечение препаратами золота можно лишь при достоверном диагнозе РА, что возможно не ранее 6 недель от начала заболевания. Наибольший эффект препаратов золота наблюдается на ранней стадии РА. На исходы РА, стойкие контрактуры, деформации лечение препаратами золота не влияет. Препараты золота менее эффективны при серонегативном варианте РА.

Кризанол — смесь 70% кальция ауротиопропанолсульфоната и 30% кальция глюконата. Выпускается в виде 5% масляной суспензии по 2 мл в ампулах для внутримышечного введения. 1 мл препарата содержит 17 мг золота.

Вначале вводится внутримышечно пробная доза кризанола — 0.5-1 мл 5% раствора 1-2 раза через 7 дней, затем препарат вводится 1 раз в неделю по 2 мл в течение 7-8 месяцев. После этого при хорошей переносимости и убедительном улучшении препарат вводится по 2 мл с интервалами 2 недели в течение 3-4 месяцев; если ремиссия или улучшение сохраняются, препарат вводят по 2 мл 1 раз в 3 недели. Лечение продолжается длительно, если отмечается улучшение, в течение 1-2 лет и дольше (практически постоянно).

Первые признаки улучшения наступают через 3-4 месяца, т.е. обычно после введения 200-400 мг золота, и постепенно нарастают.

Санакризин — вводится внутримышечно по 50 мг препарата (25 мг золота) аналогично кризанолу.

Миокризин — натриевая соль ауротиояблочной кислоты с содержанием в ампулах по 20 и 50 мг препарата и соответственно 10 и 25 мг золота.

Препарат вводится внутримышечно, пробная доза — 20 мг, лечебная доза — 50 мг.

Ауранофин (ридаура) — препарат золота для приема внутрь. Выпускается в таблетках по 0.003 г. Суточная доза препарата составляет 6 мг внутрь (в 2 приема). При хорошей переносимости и эффективности лечение продолжается неопределенно долго (6-18 месяцев и более).

При лечении препаратами золота возможны следующие побочные реакции:

- зудящие кожные сыпи и стоматит (более чем у 10% больных);
- выпадение волос, конъюнктивит, лихорадка, поражение почек (протеинурия и нефротический синдром у 1-10% больных);
- тромбоцитопения, лейкопения, апластическая анемия (у 1-10% больных), поражение печени;
- диарея (при лечении ауранофином).

При лечении препаратами золота необходимо регулярно проводить анализ крови, мочи (при протеинурии более 0.2 г/л, эрит-

роцитурии 5-10 в поле зрения золотом отменяют), проверять функциональное состояние печени.

Противопоказания к лечению препаратами золота:

- РА с истощением, васкулитами, висцеритами;
- стойкие признаки поражения почек, печени, кожи, кишечника;
- гемоцитопении;
- беременность.

В случае развития осложнений при лечении препаратами золота проводится лечение 5% унитиолом — 5 мл внутримышечно, иногда назначается преднизолон 15-60 мг в сутки (особенно при гемоцитопении), производится отмена золота.

При серонегативном варианте РА переносимость препаратов золота почти всегда плохая.

2.2. Иммунодепрессанты-цитостатики

Медикаментозная иммунодепрессия является распространенным методом лечения РА.

Механизм действия иммунодепрессантов-цитостатиков:

- торможение гуморального и клеточного звеньев иммунитета, торможение аутоиммунных реакций, ингибирование продукции аутоантител и иммунных комплексов;
- стабилизация лизосомных мембран и ингибирование выхода протеолитических ферментов;
- непосредственное противовоспалительное действие.

Показания к назначению иммунодепрессантов-цитостатиков:

- РА с яркими системными проявлениями, васкулитами, псевдосептическим вариантом; в этом случае глюкокортикоиды дают малый эффект, D-пенициллин и соли золота противопоказаны и цитостатики являются препаратами выбора;
- тяжелые и быстро прогрессирующие варианты суставной формы РА при недостаточном эффекте НПВС или непереносимости других базисных средств;
- плохая переносимость глюкокортикоидов, развитие выраженных побочных действий или кортикозависимости при лечении больных РА глюкокортикоидами.

Метотрексат (аметоптерин, метиламиноптерин) — основной и наиболее часто применяемый цитостатик для лечения РА.

Метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты, необратимо конкурентно блокирует фермент дигидрофолатредуктазу, вследствие чего не образуется достаточного количества фолиевой кислоты, являющейся универсальным внутриклеточным перенос-

чиком метильных групп. В результате этого происходит блок ключевой реакции синтеза ДНК на этапе метилирования уридина в тимидин. Метотрексат также обратимо конкурентно ингибирует тимидинсинтазу. Препарат влияет на гуморальный и клеточный иммунитет, но более выражен первый эффект.

Метотрексат выпускается в таблетках по 2,5 мг (0,0025 г) и в ампулах по 5 мг. Метотрексат назначается внутрь по 2,5 мг 3 раза в неделю с интервалами 12 ч (т.е. в 8 ч и в 20 ч в понедельник и в 8 ч во вторник, затем перерыв до 8 ч следующего понедельника и т.д.). При таком методе получен несомненный терапевтический эффект и почти полностью отсутствуют побочные явления, не проявляется канцерогенное действие. Однако у некоторых больных и при такой методике возможно развитие следующих побочных эффектов: язвенного стоматита, депигментации кожи, алопеции, мегалобластной анемии, фиброза печени, пневмопатии, цитопении, головных болей, сонливости, кожных реакций (зуда, крапивницы).

Циклофосфамид (циклофосфан, эндоксан, цитоксан) — относится к синтетическим хлорэтилам. Циклофосфамид является иммунодепрессантом, проявляющим супрессорную активность как в отношении пролиферирующих, так и "покоящихся" иммунокомпетентных клеток. Циклофосфан супрессирует все иммунокомпетентные клетки: Т-хелперы, Т-супрессоры, предшественники Т-эффекторных клеток, В-лимфоциты, цитотоксические Т-киллеры.

Циклофосфан назначается внутримышечно в суточной дозе 100-150 мг в течение 3-4 недель, а затем по 12,5-75 мг в день, а иногда даже в дозе 25 мг через день.

Побочные действия общие для всех цитостатиков.

Имуран (азатиоприн) — синтетическое имидазольное производное 6-меркаптопурина. Введение имидазольного кольца в структуру 6-меркаптопурина привело к усилению специфически иммуносупрессорного действия препарата. Азатиоприн (имуран) обладает большим иммунодепрессантным и меньшим цитотоксическим действием. Мишенью для азатиоприна служат активно делящиеся клетки. При пероральном введении молекула азатиоприна разрушается в стенке кишечника и лимфоидной ткани с образованием 6-меркаптопурина, который метаболизируется в 6-тиоинозиновую кислоту. Последняя конкурирует с инозиновой кислотой за ферменты, участвующие в синтезе гуаниловой и адениловой кислот — предшественников образования аденина и тимина. В результате нарушается синтез ДНК в иммунокомпетентных клетках.

Иммунодепрессивный эффект азатиоприна направлен на подавление клеточного и гуморального иммунитета, хотя большее действие проявляется в отношении Т-лимфоцитов. Имуран подавляет активность Т-супрессоров, Т-хелперов, угнетает выработку Т-хелперами медиаторных веществ и далее опосредованно снижает пролиферацию В-лимфоцитов и продукцию антител, в том числе

аутоантител. Азатиоприн подавляет также функцию цитотоксичных Т-лимфоцитов и нарушает процессы распознавания антигена лимфоцитами.

Имуран (азатиоприн) выпускается в таблетках по 0.05 г и назначается в суточной дозе 150 мг (по 1 таблетке 3 раза в день внутрь) в течение 3-4 недель с последующим переходом на поддерживающие дозы 25-50-75 мг в сутки длительно. Побочные действия такие же, как у всех цитостатиков.

Лейкеран (хлорбутин) — значительно реже применяется при РА, выпускается в таблетках по 0.002 г, начальная суточная доза 6-8 мг в течение 3-4 недель, затем поддерживающие дозы 2 мг в сутки длительно. По данным Б. А. Алиханова (1993), целесообразно сочетать хлорбутин с Т-активином (хлорбутин — 10-15 мг в день в течение 3-4 недель, затем снижение дозы до 5 мг в день; Т-активин — 100 мг 1 раз в день в течение 3 дней, после снижения дозы хлорбутина — 100 мкг 1 раз в месяц), тем самым потенцируется действие хлорбутина, реже наблюдается цитопения.

Проспидин — по сравнению с другими цитостатиками считается менее токсичным, вызывает меньше побочных явлений и достаточно эффективен при РА. Выпускается в ампулах, содержащих 0.1 г лиофилизированного проспидина для инъекций. 0.1 г препарата растворяется в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида или 0.25% раствора новокаина и вводится внутривенно или внутримышечно 8-12 дней подряд до улучшения состояния, затем через день — 5-6 инъекций, в дальнейшем — 2 раза в неделю, курс лечения — 1.5-6 г.

Побочные эффекты при лечении РА метотрексатом, циклофосфамидом, хлорбутином, азатиоприном (табл. 4):

- гематопонирующий эффект (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), возможно развитие выраженного гипопластического состояния;
- гепатотоксический эффект;
- подавление функции половых клеток;
- алопеция;
- дерматологические реакции (зуд, кожные сыпи);
- развитие инфекционных осложнений;
- у некоторых препаратов возможны хромосомные аберрации, тератогенный, канцерогенный эффекты.

Учитывая вышеизложенное, в ходе лечения необходимо контролировать анализ крови, показатели функционального состояния печени. При выраженной цитопении, тяжелом поражении печени, присоединении тяжелых инфекционно-воспалительных поражений, а также при беременности цитостатики противопоказаны.

Табл. 4. Сравнительная таблица побочных эффектов цитостатиков

Побочные эффекты	Лейкеран (хлорбутин)	Циклофосфамид	Имуран (азатиоприн)	Метотрексат
Нарушения менструального цикла	+	+	0	0
Азооспермия	+	+	0	0
Поражение печени	?	0	+	++
Угнетение костного мозга	+	+	+	+
Развитие инфекций	+	+	+	+
Хромосомные аберрации	?	++	+	+
Тератогенность	+	+	0	++
Канцерогенность	++	+	+	0

Примечание: 0 — не описано; ? — сомнительно; + — описано; ++ — часто.

Лучшим из названных иммунодепрессантов, особенно для длительного лечения, считается метотрексат. Он высокоэффективен, хорошо переносится, не обладает канцерогенным действием.

Следует помнить, что при одновременном применении метотрексата и салицилатов происходит вытеснение салицилатами метотрексата из связи с альбуминами и одновременное угнетение его секреции в проксимальном отделе почечных канальцев, что ведет к критическому повышению концентрации фармакологически активной формы метотрексата в крови и проявлению его токсичности. Поэтому при комбинированной терапии метотрексатом с салицилатами, а, возможно, и с другими НПВС, может возникнуть необходимость более тщательного контроля и снижения доз препаратов.

Лечение указанными иммунодепрессантами-цитостатиками продолжается длительно (6-12 месяцев и дольше).

Методика сочетанного применения пульс-терапии преднизолоном и высоких доз циклофосфамида при РА и других системных заболеваний соединительной ткани: в 1-й день вводится внутривенно капельно в течение 30-40 мин до 1000 мг циклофосфана в 300-400 мл изотонического раствора натрия хлорида в сочетании с внутривенным капельным введением 1000 мг метилпреднизолона, во 2-й и 3-й дни вводится только метилпреднизолон в той же дозе.

Показания для этого метода лечения следующие:

- ранняя стадия РА с наличием деструкций (предполагается, что этот метод может оборвать иммуновоспалительный процесс);
- РА с васкулитами и висцеропатиями;

- выраженный, резистентный к терапии суставной синдром;
- высокие титры ревматоидного фактора и циркулирующих иммунных комплексов.

2.3. D-пеницилламин

D-пеницилламин (купренил, металлкаптаза) — синтетический препарат, который по структуре может рассматриваться как часть молекулы пенициллина и является диметильным производным аминокислоты цистеина.

Механизм действия препарата:

- обладает иммунодепрессантным эффектом, ингибирует функцию В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов-хелперов, взаимодействие моноцитов и лимфоцитов за счет снижения экспрессии на поверхности макрофагов антигенов локуса DR системы HLA;
- подавляет синтез коллагена в организме и нормализует соотношение между его растворимыми и нерастворимыми фракциями, тем самым тормозит развитие склерозирующего процесса в тканях;
- снижает уровень патологических макроглобулинов, в том числе ревматоидного фактора, разрушая его, активирует диссоциацию иммунных комплексов.

Показания к назначению D-пеницилламина:

- активный достоверный ревматоидный артрит;
- РА с высокими титрами ревматоидного фактора, ревматоидными узелками, ревматоидным поражением легких;
- РА с показаниями для лечения препаратами золота, но с непереносимостью этих препаратов.

Наряду с препаратами золота D-пеницилламин является одним из наиболее перспективных базисных средств при лечении РА. Эти средства позволяют достичь ремиссии у 80% больных.

Препарат выпускается в капсулах по 0.15 и 0.3 г и в таблетках по 0.25 г.

D-пеницилламин принимается после еды. Начальная суточная доза препарата составляет 250-300 мг. Эффект наступает через 8-12 недель (2-3 месяца), при отсутствии или незначительности эффекта дозу увеличивают до 450 мг в день, в дальнейшем, если необходимо, через 2-3 месяца дозу увеличивают до 600 мг в сутки. Дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно, так как это не приводит к усилению эффекта, а лишь способствует проявлению токсического действия. При отсутствии эффекта через 4-6 месяцев препарат отменяют. При стойком эффекте можно попытаться постепенно снизить дозу до поддерживающей — 100-250 мг в сутки,

которую принимают в течение длительного времени (месяцы, годы).

У некоторых больных возможен “эффект малых доз” — т.е. препарат может оказаться эффективным в суточной дозе 50-150 мг. Существует тенденция лечить РА малыми дозами D-пеницилламина.

У некоторых больных РА может развиваться “вторичная неэффективность” — т.е. вначале проявляется терапевтический эффект, а в дальнейшем наступает стойкое обострение РА, несмотря на прием препарата.

Побочные действия D-пеницилламина проявляются нередко (у 25% больных):

- зудящие кожные сыпи;
- диспептические расстройства;
- гемоцитопении;
- холестатический гепатит;
- поражение почек с выраженной протеинурией и нефротическим синдромом;
- дефицит витамина B₆ (во избежание выведения из организма витамина целесообразно принимать его на фоне лечения D-пеницилламином);
- редко миастения, легочный фиброз.

D-пеницилламин *противопоказан* при РА с выраженными системными проявлениями, особенно при поражении почек, лейкопении, тромбоцитопении, анемии, беременности.

D-пеницилламин плохо переносится при серонегативном РА.

2.4. 4-Аминохинолиновые соединения

Аминохинолиновые соединения введены в ревматологическую практику в 1951 г. Пейджем.

Механизм действия аминохинолиновых соединений:

- слабое иммунодепрессантное действие;
- стабилизация лизосомальных мембран и угнетение выхода из лизосом протеолитических ферментов;
- связывание свободных радикалов и уменьшение их повреждающего влияния на соединительную ткань;
- противовоспалительное действие в связи со снижением синтеза АТФ, и, следовательно, уменьшением обеспечения воспалительного процесса энергией;
- угнетение синтеза провоспалительных простагландинов;
- торможение фагоцитоза и хемотаксиса нейтрофилов.

Показания к назначению аминохинолиновых соединений при РА:

- легкие и медленно прогрессирующие формы заболевания;
- активный РА, когда применение других базисных средств противопоказано.

Многие ревматологи отдают предпочтение аминохинолиновым соединениям в качестве базисного средства при РА и только при отсутствии эффекта от них в течение 6 месяцев назначают соли золота или D-пеницилламин.

Делагил (резохин, хлорохин, хингамин) — выпускается в таблетках по 0.25 г и в ампулах по 5 мл 5% раствора.

Плаквенил (гидроксихлорохин) — выпускается в таблетках по 0.2 г.

Препараты хорошо всасываются в ЖКТ, стационарная концентрация в крови устанавливается через 10 дней регулярного приема, период полувыведения препарата равен 6 суткам. Аминохинолиновые соединения накапливаются в печени, селезенке, почках, легких, ЦНС, клетках крови. Обычными лечебными дозами считаются 0.25 г (1 таблетка) делагила и 0.3-0.4 г (1.5-2 таблетки) плаквенила 1 раз в сутки после еды. Лишь в начале лечения (первые 10-14 дней) некоторым больным можно назначать более высокие дозы: 0.5-0.75 г делагила и 0.6-0.8 г плаквенила.

Аминохинолиновые соединения являются базисными средствами с невысокой эффективностью. Их следует принимать 6-12 месяцев, иногда дольше. Лечебный эффект проявляется через 3-6 месяцев, максимальный — через 6-12 месяцев непрерывной терапии.

Переносимость препаратов хорошая, однако возможны побочные реакции:

- диспептические явления, гастралгии;
- кожные сыпи, зуд;
- головные боли, головокружение;
- поседение волос;
- выраженная лейкопения, тромбоцитопения (редко);
- изменения со стороны глаз: отложение хлорохина в роговицу, пигментные ретиниты (из-за повышенного связывания хинолиновых средств с меланином сетчатки, в связи с чем защитная функция меланина оказывается недостаточной); в целях профилактики этого осложнения в процессе лечения хинолиновыми соединениями необходима консультация окулиста 1 раз в 3-4 месяца.

Указанные побочные эффекты чаще развиваются при высоких дозах препарата (более 0.25 г делагила или более 0.4 г плаквенила в сутки).

Переносимость плаквенила лучше, чем делагила.

Абсолютных противопоказаний к назначению аминохинолиновых соединений нет. Относительными противопоказаниями являются: заболевания сетчатки, гепатиты, выраженная цитопения, психозы.

2.5. Сульфаниламидные препараты (сульфасалазин, салазопиридазин)

В. А. Насонова относит эту группу препаратов к базисным резервным средствам. Применение сульфасалазина более эффективно, чем аминохинолиновых соединений. Некоторые специалисты считают, что сульфасалазин эффективнее D-пеницилламина.

В качестве первого базисного средства при тяжело протекающих формах РА (как средство выбора) применяется в Великобритании. В США эта группа препаратов не разрешена для лечения РА.

Механизм действия сульфаниламидных препаратов (окончательно не выяснен):

- в состав препарата входит сера, которая препятствует дисульфидным связям в белковых молекулах и тем самым угнетает образование антител, в том числе ревматоидного фактора;
- умеренное противовоспалительное действие (угнетается синтез провоспалительных простагландинов и лейкотриенов);
- умеренное иммунодепрессантное действие.

Показаниями к назначению сульфаниламидных препаратов являются неэффективность или непереносимость препаратов золота, D-пеницилламина или цитостатиков.

Сульфасалазин, салазопиридазин — выпускаются в таблетках по 0.5 г.

Препараты назначают в суточной дозе 1-2 г (чаще 2 г). Наиболее эффективен салазопиридазин. Улучшение наступает не ранее чем через 3 месяца, лечение проводится длительно (до 1 года и более), после улучшения можно попытаться снизить дозу. Через 3 месяца лечения уменьшаются боль, число воспаленных суставов, СОЭ, уровень ревматоидного фактора, через 6 месяцев — уровень серомукоида.

Побочные эффекты (бывают у 36% больных):

- диспептические явления — тошнота, рвота;
- головные боли, головокружения;
- артериальная гипотензия;
- лейкопения, тромбоцитопения;
- кожные сыпи, язвенный стоматит.

В ходе лечения необходимо контролировать анализы крови и мочи, состояние печени, сетчатки (табл. 5).

Противопоказания к лечению: аллергия к сульфаниламидам, гемоцитопения.

Табл. 5. Мониторинг за лечением РА базисными средствами в целях своевременного выявления побочных действий (Porter, Sturrock, 1993)

Базисные средства	Программа обследования
Аминокинолиновые соединения	Офтальмологическое исследование каждые 6 месяцев
Сульфасалазин	Полный анализ крови каждые 2 недели в течение 3 месяцев, затем каждый месяц в течение трех месяцев и далее каждые 6 недель; печеночные функциональные тесты каждые 6 недель
D-пеницилламин	Полный анализ крови и анализ мочи каждые 2 недели в течение 3 месяцев и далее ежемесячно
Препараты золота внутримышечно	Полный анализ крови и анализ мочи перед каждой инъекцией
Метотрексат	Анализ мочи, определение электролитов крови и полный анализ крови, а также функциональные пробы печени каждые 2-4 недели

2.6. Энцефабол

Энцефабол (энербол, пиритинол, пиридитол) по структуре представляет собой удвоенную молекулу пиридоксина, содержащую дисульфидный мостик (дисульфид пиридоксина).

Препарат активизирует метаболические процессы в ЦНС, способствует проникновению глюкозы в головной мозг, повышает устойчивость мозга к гипоксии. С 1977 г. стал применяться в качестве базисного средства при РА. По механизму действия сходен с золотом и D-пеницилламином, но в отличие от последнего не выводит витамин B₆.

Препарат выпускается в драже по 0.1 г. Назначается в дозе 600 мг в сутки в течение 6 месяцев и более, положительный эффект наблюдается у 60% больных, обладает антиэкссудативным действием. В ходе лечения уменьшает титр ревматоидного фактора, СОЭ, иммунологические сдвиги.

Энцефабол хорошо переносится, значительно менее токсичен, чем другие базисные средства.

Побочные явления редки: головная боль, бессонница, тошнота, раздражительность. Не рекомендуется принимать в вечерние часы.

Показания к назначению энцефабола:

- непереносимость других базисных средств при РА, наличие к ним противопоказаний;
- редко в качестве первого базисного препарата при РА.

2.7. Циклоспорин и тенидап

Циклоспорин стал применяться в качестве базисного средства при РА в последние годы. Он обладает иммунодепрессантным эффектом, некоторые относят его к иммуномодуляторам.

В патогенезе РА большую роль играют цитокины, которые выделяются иммунокомпетентными, эндотелиальными клетками, фибробластами. Наибольшее значение имеют интерлейкины 1, 6 и 8, фактор некроза опухолей, которые участвуют в развитии острой реакции воспаления (стимуляция циклооксигеназы, печеночных острофазовых белков и т.д.) и хронической воспалительной реакции (стимуляция роста и дифференцировки лимфоцитов, продукции антител), а также в разрушении тканей (резорбция коллагена, протеогликанов).

Циклоспорин воздействует на геном лимфоцита, нарушает синтез интерлейкина-2, препятствует кооперации Т-хелперных и Т-киллерных лимфоцитов, в результате нарушается выработка цитокинов, тормозится развитие аутоиммунных реакций; подавляет активность провоспалительного фермента ротамазы, а также повреждающего фактора — лактоферрина.

Циклоспорин (сандимун) выделен из некоторых видов грибов (*Cyclindoscarum lucidum* и *Trichoderma polysporum*).

Формы выпуска: раствор для перорального применения, содержащий по 100 мг в 1 мл; концентрат для внутривенного введения (ампулы по 1 или 5 мл, содержащие по 50 или 650 мг в 1 мл); капсулы, содержащие по 50 и 100 мг циклоспорина. Концентрат для внутривенного введения разводят изотоническим раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы в соотношении 1:20-1:100 непосредственно перед введением.

Циклоспорин метаболизируется в печени с образованием метаболитов, обладающих иммунодепрессивными свойствами. Циклоспорин оказывает селективное действие на Т-лимфоциты, поэтому его иммунодепрессантный эффект не сопровождается угнетением костного мозга (в отличие от цитостатиков). Препарат можно применять при РА в сочетании с анемией и лейкопенией.

Показания к назначению циклоспорина: тяжелое течение ревматоидного артрита, который не поддается терапии другими базисными средствами.

По данным Altman (США, 1993) и С. Б. Усовой (1993), эффективной дозой циклоспорина является 2.5 мг/кг в сутки. Лечение продолжается 3 месяца и дольше при хорошей переносимости (1-1.5 года). Некоторые применяют препарат в суточной дозе 5-6 мг/кг.

Побочные реакции:

- диспептические заболевания (тошнота, рвота, анорексия);
- нарушение функции печени;
- нарушение функции почек;
- гиперплазия десен;
- тромбоцитопения;
- задержка жидкости в организме;
- судороги;
- артериальная гипертензия.

Циклоспорин желателно использовать как препарат резерва.

Токсические реакции наблюдаются при концентрации циклоспорина в крови 800-1000 нг/мл, поэтому в ходе лечения следует проверять его концентрацию в крови иммунорадиологическим методом.

Тенидап — новый иммуномодулирующий и иммунодепрессантный препарат, применяемый в качестве базисного средства при РА лишь в последние годы. Препарат блокирует продукцию интерлейкинов 1 и 6, интерлейкина 2, а также высвобождение коллагеназ полиморфно-ядерных лейкоцитов и разрушение хряща. Тенидап оказывает иммунодепрессантное действие, тормозит кооперацию Т- и В-лимфоцитов, подавляет антителообразование. Показания к назначению тенидапа те же, что и для циклоспорина.

Препарат применяется в суточной дозе 120 мг. Эффект тенидапа сопоставим с эффектом комбинированной терапии (ауранофином и диклофенаком).

2.8. Моноклональные антитела к цитокинам и антигенам различных лимфоцитов (CD₄, CD₅, CD₇, CDW₅₂, DR)

Применение моноклональных антител к цитокинам и лимфоцитарным антигенам является перспективным методом лечения РА. Моноклональные антитела назначаются лишь в случае неэффективности традиционной базисной терапии, т.е. у наиболее тяжелой категории больных. Положительный клинический эффект, сохраняющийся в течение 3 месяцев после одного курса лечения, отмечается у 60-75% больных. Лечение этими антителами приводит к глубокой лимфопении, уменьшению активности РА. После нормализации числа лимфоцитов снова возможен возврат активности болезни. Лечение моноклональными антителами подавляет образование цитокинов, в частности, фактора некроза опухолей.

Для контроля за течением ревматоидного артрита требуются повторные курсы лечения моноклональными антителами. Однако длительное существование лимфопении увеличивает риск оппортунистических инфекций.

В последнее время в зарубежной литературе обсуждается возможность лечения РА Т-клеточными вакцинами, а также блокирующими синтетическими пептидами, нарушающими презентацию предполагаемого антигена молекулам HLA DR₄.

2.9. Метациклин

Имеются сообщения о положительном терапевтическом эффекте 24-недельного лечения метациклином в суточной дозе 0.3-0.6 г. Метациклин считается базисным средством, он обладает иммунодепрессантным свойством и подавляет активность коллагеназы синовиальной ткани, а также образование дериватов кислородных радикалов, фагоцитоз, хемотаксис нейтрофилов. Применение метациклина рекомендуется при резистентных к лечению формах РА.

2.10. Комбинированное применение базисных средств при РА

Комбинация базисных препаратов позволяет повысить эффективность лечения и снизить частоту побочных реакций (В. А. Насонова, 1994).

Tiliakos (1986) в рандомизированном исследовании доказал наибольшую эффективность и хорошую переносимость сочетанной терапии низкими дозами цитостатических препаратов с аминохинолиновыми соединениями (*метотрексат* — 5 мг в неделю, *циклофосфамид* — 25 мг в сутки и *плаквенил* — 400 мг в сутки) у больных РА, не поддающихся лечению препаратами золота и Д-пеницилламином.

Я. А. Сигидин и Г. Н. Жуковская (1990) предлагают комбинацию *ауранофина* — 6 мг в сутки и *метотрексата* — 5 мг в неделю в течение 6 месяцев при формах РА, резистентных к лечению, что значительно повышает эффективность лечения по сравнению с монотерапией этими базисными средствами.

В литературе сообщается также о следующих возможных комбинациях базисных средств при РА:

- азатиоприн 100 мг в сутки + сульфасалазин 1.5 г в течение 12 месяцев;
- препарат золота миокризин 50 мг в неделю + плаквенил 400 мг в сутки;
- миокризин 50-75 мг в неделю + метотрексат 7.5 мг в неделю;
- метотрексат 0.117 мг/кг в неделю + азатиоприн 1.43 мг/кг в сутки + плаквенил 400 мг в сутки;
- метотрексат 5 мг в неделю + циклофосфамид 25 мг в сутки + плаквенил 400 мг в сутки;
- азатиоприн 100 мг в сутки + циклофосфамид 50 мг в сутки + плаквенил 300 мг в сутки;

- сульфасалазин 2 г в сутки + D-пеницилламин 450 мг в сутки;
- кризанола 34 мг в неделю + метотрексат 5 мг в неделю.

Заканчивая обсуждение, следует подчеркнуть, что в результате длительной систематической индивидуализированной базисной терапии удается добиться ремиссии даже при тяжелом, прогностически неблагоприятном, прогрессирующем РА.

По данным А. Креля (1994), частота ремиссий при базисной терапии у больных с тяжелым прогрессирующим течением РА составляет 13%, а при многолетней систематической терапии базисными средствами — 32%. С увеличением длительности непрерывной терапии базисными средствами увеличивается частота ремиссий. В ходе длительного многолетнего лечения индивидуально подбирается базисный препарат или комбинация базисных средств, уточняются дозировки. После развития ремиссии представляется целесообразным продолжение поддерживающей базисной терапии.

На первом месте по эффективности стоят препараты золота, на втором — иммунодепрессанты-цитостатики, на третьем — D-пеницилламин и сульфасалазин, на четвертом — энцефабол, на пятом — аминоксалиновые соединения.

3. Средства и методы иммунокорригирующего действия

Средства и методы иммунокорригирующего (иммунотропного) действия близко примыкают к базисной терапии, потому что оказывают выраженное влияние на патогенетические механизмы РА, на иммунновоспалительные реакции. В связи с этим некоторые ревматологи относят эти средства к базисным.

Средства и методы иммунотропного действия условно можно разделить на две большие группы:

А. Средства и методы с преимущественно иммунодепрессантными свойствами.

1. Антилимфоцитарный глобулин.
2. Дренаж грудного лимфатического протока.
3. Лимфоцитозерез.
4. Лучевое воздействие на лимфоидную ткань.

В. Средства и методы с преимущественно иммуномодулирующими свойствами.

1. Гемосорбция.
2. Плазмаферез.
3. Каскадная плазмифiltrация.

4. Криоферез.
5. Иммуностимулирующие средства.
6. Внутрисосудистое лазерное облучение крови.
7. Гипербарическая оксигенация.

Основным показанием к иммунокорригирующей терапии является неэффективность предшествующей терапии РА, в том числе и методов базисной терапии. Иммунокорригирующая терапия может сочетаться с некоторыми методами базисной терапии.

3.1. Средства и методы с преимущественно иммунодепрессантными свойствами (подгруппа А)

3.1.1. Антилимфоцитарный глобулин

Антилимфоцитарный глобулин — очищенная фракция глобулиновой антилимфоцитарной сыворотки, полученной из крови иммунизированных человеческими лимфоцитами животных (лошади, овцы, собаки). Обладает специфической активностью против Т- и В-лимфоцитов. Антилимфоцитарный глобулин подавляет иммунопатологические процессы при РА, тормозит образование аутоантител, ревматоидного фактора. Для достижения иммунной супрессии не требуется уменьшения всего лимфоцитарного пула организма, тормозится функциональная активность лимфоцитов, общее их количество не уменьшается.

Методика лечения: 0.1 мл вводится подкожно в одну руку, через 40 мин — 0.1 мл подкожно в другую руку, затем через 40 мин — 0.8 мл внутримышечно, в дальнейшем ежедневно или через день по 1-3 мл, на курс лечения — от 10 до 50 мл препарата. Эффект лечения сохраняется в течение 7 месяцев.

Возможны побочные действия: лихорадка, крапивница, повышение показателей воспаления.

3.1.2. Дренаж грудного лимфатического протока

После получения лимфы из грудного лимфатического протока путем его катетеризации производится центрифугирование лимфы, клеточный осадок удаляют, а жидкую часть снова возвращают в грудной лимфатический проток. Эффект при РА наступает через 2 недели, но быстро исчезает.

Механизм иммунодепрессантного действия — механическое удаление лимфоцитов.

3.1.3. Лимфоцитозерез

Лимфоцитозерез — метод механического удаления лимфоцитов из периферической крови. Клетки крови больного автоматически разделяются в специальных клеточных фракционаторах, лимфоциты удаляются, а остальные клетки и плазма возвращаются

пациенту. При РА эффект получается нестойкий, но усиливающийся при сочетании с цитостатиками.

3.1.4. Облучение лимфоидной ткани

Облучение лимфоидной ткани для лечения РА впервые применено в 1980 г. у больных с формами заболевания, резистентными ко всем методам базисной терапии. Производится облучение лимфоузлов, селезенки, тимуса, курсовая доза — до 7 Гр.

Метод оказывает иммунодепрессантное воздействие, широко распространения не получил.

3.2. Средства и методы с преимущественно иммуномодулирующим действием (подгруппа В)

3.2.1. Гемосорбция

Метод основан на перфузии крови через различные типы угольных сорбентов. При этом удаляются токсические вещества, проявляется иммуномодулирующее влияние на иммунную систему.

Гемосорбция показана преимущественно при тяжелом течении РА, при суставно-висцеральных формах. Проводятся 3-5 сеансов гемосорбции с интервалами 2-3 дня.

По данным Н. А. Лопаткина, Ю. М. Лопухина (1989), после гемосорбции отмечается регрессия суставного синдрома, доза глюкокортикоидов снижается в 2-3 раза, уменьшаются висцеральные проявления РА. Длительность клинической ремиссии после однократной гемосорбции не превышает 2-3 месяцев. Повторные гемосорбции продлевают ремиссию. При невозможности провести гемосорбцию производят энтеросорбцию — принимают внутрь энтеродез — по 5 г 3 раза в день или другие энтеросорбенты — по 1-2 столовые ложки 3 раза в день через 2 ч после еды в течение 2 недель.

3.2.2. Плазмаферез

Плазмаферез — удаление плазмы с возвратом форменных элементов крови и замещением плазмы донорской плазмой, альбумином, кровезамещающими жидкостями. При этом с плазмой больного удаляются антитела, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, тем самым оказывается положительное влияние на течение заболевания, уменьшаются иммуновоспалительные реакции, нормализуется работа иммунной системы. Курс лечения составляет 10-15 процедур. Улучшение наступает к 7-10-му дню и сохраняется около 4 месяцев, по некоторым данным, около 1.5 месяца. Применяется плазмаферез при тяжелом течении РА с висцеритами в сочетании с методами базисной терапии.

3.2.3. Каскадная плазмофильтрация

Каскадная плазмофильтрация — последовательное разделение при помощи специальных фильтров крови на плазму и эритроциты, а затем разделение плазмы на две фракции. Одну из фракций (содержащую альбумин) возвращают вместе с эритроцитами больному, а вторую фракцию, содержащую аутоантитела, удаляют.

Метод позволяет уменьшить концентрацию аутоантител и медиаторов воспаления в крови больных РА, практически не снижая уровень общего белка крови. Нет необходимости переливать чужеродный белок для замещения удаленной плазмы. Каскадная плазмофильтрация оказывает также иммуномодулирующее влияние.

3.2.4. Криоферез

Суть метода состоит в том, что удаляемая во время плазмафереза плазма подвергается охлаждению в присутствии гепарина. При охлаждении плазмы агрегируют и выпадают в осадок криоглобулины, фибриноген, иммунные комплексы, компоненты системы комплемента. Все это приводит к уменьшению иммуновоспалительного процесса и улучшению работы иммунной системы. После удаления криобелков плазму замораживают и возвращают больному в процессе очередного сеанса плазмафереза. Это позволяет отказаться от использования донорской плазмы, которая может вызвать аллергию.

Показания для криофереза: высокая степень активности РА, агрессивное его течение, невозможность снизить дозу глюкокортикоидов при длительном их применении и развитии побочных явлений. Проводится 5-6 сеансов криофереза.

3.2.5. Иммуностимулирующие средства

Тималин — комплекс полипептидных фракций, выделенных из вилочковой железы (тимуса) крупного рогатого скота. Стимулирует иммунологическую реактивность организма, регулирует количество Т- и В-лимфоцитов, стимулирует реакцию клеточного иммунитета, усиливает фагоцитоз и кроветворение в случае его угнетения. Препарат способен уменьшить аутоантителообразование и, следовательно, иммунопатологический процесс.

Препарат выпускается в виде лиофилизированного порошка по 10 мг во флаконе, растворяется в 1-2 мл изотонического раствора натрия хлорида, вводится внутримышечно по 10 мг ежедневно в течение 20 дней, затем по 10 мг каждые 7 дней в течение 3-6 месяцев.

Т-активин — получен из тимуса крупного рогатого скота, содержит 6-ю активную фракцию тимуса. По механизму действия аналогичен тималину. Выпускается в виде 0.01% раствора в ампулах по 1 мл. Вводится подкожно по 100 мкг на ночь в течение 10 дней, затем по 100 мкг в неделю в течение 3 месяцев.

Тимоптин — содержит комплекс полипептидов вилочковой железы. Выпускается в ампулах по 1 мл 0.01% раствора. Применяется так же, как Т-активин.

Тимоген — синтетически полученный дипептид, состоящий из остатков аминокислот, глутамина и триптофана. По механизму действия близок к тималину. Выпускается в виде 0.01% раствора в ампулах по 5 мл. Вводится внутримышечно по 100 мкг в течение 10 дней.

Миелопид — иммуностимулирующий препарат пептидной природы, полученный из культуры клеток костного мозга млекопитающих (свиней или телят). По механизму действия аналогичен тималину.

Выпускается в виде лиофилизированного порошка по 3 мг в герметических флаконах. Содержимое флакона растворяют в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят под кожу по 3 мг ежедневно или через день. Курс лечения — 5 инъекций.

Препараты тимуса назначаются обычно в сочетании с препаратами базисной терапии, чаще с иммунодепрессантами, что уменьшает побочные действия последних.

Левамизол (декарис) — является иммуномодулирующим средством, восстанавливает измененные функции Т-лимфоцитов и фагоцитов и вследствие тимоимитического эффекта регулирует клеточные механизмы иммунной системы. Избирательно стимулируя регуляторную функцию Т-лимфоцитов, может усиливать слабую реакцию клеточного иммунитета, ослаблять сильную и не действовать на нормальную.

Н. В. Бунчук и В. А. Насонова (1980) относят левамизол к базисным средствам лечения РА. Препарат действует при длительном применении; эффект развивается медленно (начиная с 3-го месяца лечения); понижается содержание в крови ревматоидного фактора и активности РА, замедляется его прогрессирование.

Показаниями к назначению левамизола являются отсутствие эффекта от других методов лечения, невозможность применения иных базисных средств, сопутствующие инфекционные заболевания.

Выпускается левамизол в таблетках по 0.05 и 0.15 г. Достоверный положительный терапевтический эффект наблюдается при ежедневном приеме препарата в дозе 150 мг в течение 3 месяцев (можно применять левамизол по 150 мг в день прерывистыми курсами по 3 дня в неделю). Существует также методика лечения левамизолом по 150 мг через день.

При длительном лечении левамизолом у 25-30% больных развиваются побочные реакции:

- диспептические явления (тошнота, рвота);
- кожный зуд, различные сыпи;
- стоматит;

- гриппоподобный синдром с лихорадкой;
- энцефалопатия с головными болями и иногда с нарушением ориентации;
- лейкопения и агранулоцитоз — наиболее тяжелое осложнение лечения левамизолом.

После приема первой дозы левамизола 150 мг рекомендуется контрольное исследование количества лейкоцитов в крови через 10 ч. В случае снижения числа лейкоцитов ниже $3 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$ или снижения числа нейтрофильных гранулоцитов до $1 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$ необходимо прекратить лечение левамизолом до нормализации анализа крови, после этого можно вновь назначать левамизол. Если повторно отмечается понижение количества лейкоцитов, лечение левамизолом прекращается. Каждые 3 недели в ходе лечения левамизолом, а при лихорадке немедленно следует производить анализ крови.

Во время лечения левамизолом нельзя назначать большие дозы глюкокортикоидов или цитостатиков, а также одновременно использовать несколько противоревматических препаратов.

Установлено, что левамизол стимулирует все субпопуляции Т-лимфоцитов, это требует осторожности при лечении левамизолом, так как при повышении активности Т-хелперов может наступить ухудшение течения заболевания. Поэтому перед назначением левамизола целесообразно проверить иммунный статус больного и назначить препарат прежде всего при снижении Т-супрессорной функции.

Имуноглобулин — вводится внутримышечно по 15-18 мл ежедневно 7 дней каждого месяца в течение 6 месяцев.

Механизм действия: блокада РЭС, инактивация аутоантител; элиминация инфекции; активация Т-киллеров, Т-супрессоров.

Плацентарный гамма-глобулин — вводится внутривенно в дозе 1500 мг в сутки 7 дней каждого месяца в течение 6 месяцев.

Механизм действия тот же; кроме того, блокируется лимфо-пролиферативная реакция на антиген.

Гамма-интерферон (гаммаферон).

Одним из компонентов дисбаланса иммунного ответа при РА является снижение продукции гамма-интерферона. В последние годы в лечении РА стали применять гамма-интерферон, полученный методом генной инженерии. При этом уменьшается активность РА, установлена возможность длительного применения препарата.

Методика лечения гаммафероном: 1,000,000 ЕД внутримышечно через день в течение 1 месяца, затем 1,000,000 ЕД 1 раз в неделю в течение 3-6 месяцев или гамма-интерферон по 50-100 мкг в сутки подкожно 1 раз в неделю в течение 2 лет.

Механизм действия гамма-интерферона:

- снижение повышенной выработки интерлейкина-1 активированными моноцитами;
- подавление стимулированной интерлейкином-1 выработки простагландина E_2 и коллагеназы хондроцитами и синовиальными клетками;
- торможение резорбции суставного хряща.

Возможно сочетанное лечение гамма-интерфероном по вышеописанной методике в сочетании с метотрексатом по 7.5 мг в неделю. При этом значительно снижается интенсивность болей в суставах (Р. М. Балабанова, 1994).

Побочные действия при лечении гамма-интерфероном бывают нечасто. Это лихорадка, головные боли, головокружение.

3.2.6. Внутрисосудистое лазерное облучение крови

Внутрисосудистое лазерное облучение крови стало применяться в комплексной терапии РА в последние годы в связи с четким иммуномодулирующим эффектом.

Механизм действия следующий:

- иммуномодулирующий эффект;
- уменьшение количества циркулирующих иммунных комплексов в крови;
- улучшение микроциркуляции;
- обезболивающий эффект.

Курс лечения состоит из 6-10 процедур, ежедневно или через 1-2 дня.

3.2.7. Гипербарическая оксигенация крови

Этот метод лечения применяется при РА с васкулитами. На фоне гипербарической оксигенации усиливается действие медикаментозных средств, улучшается микроциркуляция. Метод можно применять при любой степени активности РА. Курс лечения — 8-12 процедур в режиме 1.5-1.8 атм.

Установлен иммуномодулирующий эффект гипербарической оксигенации.

Почти все методы иммунокорригирующего действия, описанные в подгруппе В, чаще сочетаются с базисной терапией ревматоидного артрита.

Методы иммуностропного действия, описанные в подгруппе А, обладают преимущественно иммунодепрессантными свойствами, поэтому при сочетании их с базисными средствами возможно развитие выраженных цитопенических состояний. Это прежде всего относится к облучению лимфоидной ткани.

4. Внутрисуставное введение лекарственных средств и локальная терапия

Достоинства этого направления лечебной программы при ревматоидном артрите следующие:

- большая целенаправленность терапии;
- большая биодоступность препарата по отношению к патологическому очагу;
- экономия лекарственных средств общего действия;
- улучшение общей переносимости терапии;
- возможность замены противопоказанных препаратов общего действия;
- уменьшение отрицательных взаимодействий и побочных эффектов лекарственных средств.

4.1. Внутрисуставное введение лекарственных средств

4.1.1. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов

Показания к внутрисуставному введению глюкокортикоидов:

- РА в особо активной форме в одном или нескольких суставах;
- вовлечение в патологический процесс при РА лишь 1-3 суставов;
- отсутствие положительной динамики со стороны суставов при лечении НПВС и другими препаратами;
- начальные признаки развития контрактуры в пораженном суставе;
- необходимость внутрисуставного введения глюкокортикоидов в целях предотвращения возникновения боли и сокращения сроков реабилитации после применения ортопедических мероприятий.

Для внутрисуставного введения используются следующие препараты: суспензия гидрокортизона, кеналог (триамцинолон продленного действия), дексон, метипред, депо-медрол, трикорт, флостерон, дипрофос.

Гидрокортизон — вводится внутрисуставно 1 раз в 7 дней, в большие суставы в одну инъекцию вводят 50-125 мг, в средние — 25-50 мг, в мелкие — 5-10 мг, за курс в один и тот же сустав делается 3-5 инъекций.

Кеналог — вводится 1 раз в 2-8 недель 10-20 мг в 1 крупный сустав, возможно введение в дозе 40 мг.

Метипред — вводится в крупные суставы в дозе 40 мг, *дексон* — 8 мг, *трикорт* — 10-40 мг.

Указанные препараты вводятся в сустав 1 раз в 7 дней, на курс — 3 инъекции.

Депонедрол — суспензия метилпреднизолон. ацетата пролонгированного действия, вводится 1 раз в крупные суставы — 20-80 мг, в средние — 10-40 мг, в мелкие — 4-10 мг.

Флостерон — в коленные, голеностопные, плечевые суставы вводится по 1 мл, в локтевые, лучезапястные — по 0.5 мл, в пястно-фаланговые и межфаланговые — по 0.25 мл. Эффект при введении флостерона наступает на следующий день и сохраняется в среднем около 17 дней.

Аналогом синтетического глюкокортикоида флостерона является *дипрофос* (США). Повторные инъекции делаются с интервалом от 1 до 3 недель. Считается, что эффект внутрисуставного введения флостерона близок к эффекту признанного эталона внутрисуставных глюкокортикоидов — кеналога.

В случае отсутствия эффекта от внутрисуставного введения глюкокортикоидов возможно совместное введение *гидрокортизона* и *циклофосамида* (разовая доза введения в крупные суставы — 200 мг, в средние — 100 мг, в мелкие — 50 мг).

Для усиления терапевтического действия вводимых внутрисуставно глюкокортикоидов рекомендуется предварительно промыть сустав стерильным физиологическим раствором до чистых промывных вод, после чего в полость сустава через ту же иглу ввести глюкокортикоиды. Для предупреждения сухости в суставе в полость сустава вводят 5 мл гемодеза (И. А. Бакеева, 1988).

Предлагается также внутрисуставное введение *иммобилизованного в липосомы гидрокортизона* (И. М. Ганджа, 1988). Иммобилизация гидрокортизона в липосомы повышает терапевтическое действие его, удлиняет действие препарата по сравнению со свободным гидрокортизоном и кеналогом. Липосомная форма гидрокортизона вводится в сустав однократно в дозе 0.5-1 мл. Концентрация гидрокортизона в этом случае составляет 10-15% той, которая используется при введении свободного гидрокортизона.

Ф. Ш. Бахтиозин (1988) рекомендует комбинированное введение в сустав следующей смеси лекарств:

тримекаин или новокаин 1% — 10 мл
гидрокортизон — 50 мг
кеналог — 40 мг
метипред (метилпреднизолон) — 40 мг
контрикал — 20,000 ЕД или трасилол — 40,000 ЕД
15% водный раствор ПВП — 5-10 мл

Введение этой смеси вызывает у больных пролонгированное болеутоляющее, противовоспалительное, лубрикационное действие

РА, особенно при противопоказаниях к физиотерапии и санаторно-курортному лечению.

Возможные осложнения при внутрисуставном введении глюкокортикоидов:

- опасность занесения инфекции в сустав, активизация “дремлющей” инфекции, развитие инфекционного артрита;
- повреждение внутрисуставного хряща, катаболическое влияние на хрящ глюкокортикоидов;
- возникновение асептических некрозов.

О. И. Лебедева (1994) подчеркивает, что внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов следует проводить по возможности реже. Хороший эффект после однократной инъекции является указанием для прекращения последующих введений.

Противопоказания к внутрисуставному введению глюкокортикоидов:

- инфекция в самом суставе или тканях, его окружающих;
- резко выраженная деформация сустава;
- поражение тазобедренных суставов;
- отсутствие терапевтического эффекта от данного метода лечения (дальнейшее введение глюкокортикоидов внутрисуставно не проводится).

4.1.2. Внутрисуставное введение оротеина

Оротеин (пироксинорм, супероксиддисмутаза) — фермент супероксиддисмутаза является антиоксидантом, получен из печени крупного рогатого скота; представляет собой металлопротеид (содержит цинк и медь). Выпускается в виде порошка, который перед инъекцией растворяется изотоническим раствором натрия хлорида.

В основе применения препарата при РА лежит следующее. Физическими медиаторами воспаления являются активированные радикалы кислорода (особенно супероксидный O_2^- и гидроксидный OH^-), которые вырабатываются нейтрофилами и макрофагами в процессе фагоцитоза. Супероксиддисмутаза тормозит перекисное окисление липидов, а также образование свободных радикалов, в результате воспаление суставов ослабевает. Кроме того, проявляется умеренное иммунодепрессантное действие.

Оротеин вводят внутрисуставно в коленные суставы 8 мг 1 раз в неделю, курс лечения — 4-6 инъекций. По сравнению с гидрокортизоном эффект курсового лечения более длительный — до полугода.

4.1.3. Лекарственная синовэктомия

Лекарственная синовэктомия — неоперативная деструкция воспаленной оболочки путем однократного введения в полость сустава химически активного или радиоактивного вещества, способного вызвать разрушение синовиальной ткани.

Показания: упорный хронический синовит крупных суставов (чаще всего коленных), не поддающийся обычной терапии.

Для лекарственной синовэктомии чаще всего применяют осмиевую кислоту (исключительно для коленных суставов).

После пункции сустава аспирируют его содержимое, затем в полость сустава вводят 10 мл 2% раствора лидокаина, далее 10 мл 1% раствора осмиевой кислоты и затем 40 мг кеналого или метипреда. Эффект сохраняется в течение 6-12 месяцев.

Побочные эффекты: резкая болезненность, возможность повреждения суставного хряща, свищи по ходу пункционного канала.

Существует и метод радиоактивной синовэктомии путем введения в сустав радиоактивного иттрия, однако этот метод не получил широкого распространения в связи с развитием отдаленных осложнений, обусловленных радиоактивностью.

4.1.4. Внутрисуставное введение других лекарственных средств

Внутрисуставно могут вводиться и другие лекарственные средства:

- ингибиторы протеолитических ферментов — *контрикал* 20,000 ЕД или *трасилол* 40,000 ЕД (тормозится выход и ингибируется действие лизосомальных протеолитических ферментов, что способствует купированию синовита);
- препараты базисной терапии: цитостатик циклофосфамид 100-200 мг в зависимости от величины суставов, на курс — 3-5 инъекций с недельными интервалами. В 1966 г. Levis и Liff предложили внутрисуставно вводить соли золота по 50 мг 1 раз в неделю;
- димексид 20% — 5 мл (проявляется болеутоляющее и противовоспалительное действие);
- соматостатин (гормон гипоталамуса, ингибирующий продукцию соматотропина) — 750 мкг 1 раз в 2 недели, 6 инъекций (противовоспалительное и болеутоляющее действие) (Bogliolo, 1993).

Г. П. Матвейков (1988) предложил индивидуальный подход к внутрисуставному введению лекарств у больных ревматоидным артритом:

- показания для введения контрикала: высокая активность гиалуронидазы в синовиальной жидкости;

- показания для введения оротеина: низкая активность фермента антиоксидантной системы в синовиальной жидкости;
- показания для введения циклофосамида: высокое содержание ревматоидного фактора в синовиальной жидкости и фагоцитоз.

Все указанные препараты вводятся вместе с гидрокортизоном, а при высокой активности — с метипредом, кеналогом (в половинной дозе).

4.2. Локальная кожная терапия ревматоидного артрита (без проникновения в сустав)

4.2.1. Аппликации мазей

Применяются аппликации на суставы мазей, содержащих НПВС (индометациновая, бутадіоновая, вольтареновая мазь или гель). Могут применяться также другие болеутоляющие мази (финалгон и др.).

4.2.2. Применение димексида

Применение димексида (диметилсульфоксида, ДМСО) явилось значительным достижением в местной терапии болезней суставов. Препарат обладает следующими свойствами:

- проявляет быстрый местный противовоспалительный эффект, хорошо переносится и может назначаться неопределенно длительное время;
- снижает уровень провоспалительных простагландинов и подавляет фагоцитоз;
- способен глубоко проникать в ткани при наружном (накожном) применении (димексид обнаруживается в полости сустава, периапартулярных тканях, мышцах);
- способен проводить через неповрежденные ткани (кожу) лекарственные препараты (особенно низкомолекулярные), которые также обнаруживаются в полости сустава;
- введенный в сустав вместе с глюкокортикоидами усиливает их лечебный эффект;
- примененный местно (внутрисуставно и даже накожно), вызывает также общий противовоспалительный эффект и способствует усилению направления других препаратов в воспаленные органы (ткани);
- обладает антифиброзным действием, что используется для лечения контрактур.

Для аппликаций на больной сустав димексид применяется в виде 30-50% раствора (разводить можно кипяченой, дистиллированной водой). Льяную салфетку смачивают в растворе димексида, слегка отжимают, кладут на больной сустав, прикрывают полиэтиленовой пленкой, сверху можно положить небольшой слой ваты, нетуго забинтовать. Вначале продолжительность процедуры составляет около 10-15 мин, в дальнейшем при отсутствии жжения, зуда, пузырей ее можно увеличить до 20-30-120 мин.

Для усиления эффекта димексида к нему добавляют анальгин 25 мг на 1 мл раствора, гепарин 250 ЕД на 1 мл раствора, гидрокортизон 0.75 мг на 1 мл раствора.

Можно применять также аппликации димексид-бутидионовые, димексид-индометациновые, димексид-вольтареновые. Для этого вначале на сустав наносится тонкий слой указанной мази, затем накладывается салфетка, смоченная 30-50% раствором димексида, и далее все выполняется, как было указано выше.

И. И. Жаденов (1988) разработал способ локальной терапии РА с помощью накожных аппликаций следующего состава:

циклофосфан — 200 мг
гидрокортизон — 125 мг
30-50% раствор диметилсульфоксида — 30-50 мл

Компрессы с этой смесью накладывают на наиболее пораженный сустав на 2 ч ежедневно в течение 10 дней.

Можно проводить электрофорез димексида на больной сустав (25-30 мл 5% раствора) на фоне нестероидной противовоспалительной терапии.

Противопоказания к применению димексида:

- нарушение функции печени;
- катаракта;
- беременность;
- индивидуальная непереносимость димексида.

4.2.3. Локальная криотерапия

Локальная криотерапия при РА разработана В. С. Ковнацким и Л. Т. Пяй (1988).

Применяются следующие методы локальной криотерапии:

- криопунктура — прижигание болевых точек в области суставов и рефлекторных зон фреоном или парами азота из специальных пульверизаторов;
- криомассаж — проводится при помощи ледяного блока, заключенного в металлический или пластиковый стаканчик, или струей воздуха, охлажденного в жидком азоте до -160°C . Охлажденный воздух поступает в шланг, который перемеща-

ется над суставом со скоростью 6 м/с в течение 5-10 мин. Процедура проводится 1-2 раза в день. Курс криотерапии длится 10-20 дней.

За 1 сеанс можно провести криотерапию 1-4 суставов. После процедуры обязательна физическая нагрузка.

Механизм положительного действия криотерапии:

- вазодилатация;
- анальгезия;
- противовоспалительный эффект.

4.2.4. Локальная иглотерапия

Применяется локальная иглотерапия с воздействием на БАТ в области суставов.

Разработана также методика введения тималина в БАТ внутрисуставно 2-5 мг, курс лечения — 8-10 процедур.

4.2.5. Лечение бишофитом

Бишофит — это естественный минерал в виде рассола или твердых солей. Для получения лечебного рассола бишофита пресную воду закачивают в скважину, где происходит насыщение воды бишофитной солью. Бишофит залегает на глубине 1000-1700 м в районах Волгограда, Саратова, Прикаспия.

В состав бишофита входят магния хлорид, магния бромид, кальция сульфат, кальция хлорид, кальция гидрокарбонат, калия хлорид, натрия хлорид. Бишофит содержит также большое количество микроэлементов брома, йода, меди, железа, кремния, рубидия, цезия, молибдена, титана, лития.

Механизм действия бишофита при РА: наличие магния и большого количества других микроэлементов обеспечивает противовоспалительное, рассасывающее и сосудорасширяющее действие.

Методика наложения компресса с рассолом бишофита: сустав согревают синей лампой или грелкой в течение 5 мин. На блюдце наливают 20-30 г подогретого до $38-40^{\circ}\text{C}$ бишофита и, смачивая пальцы рассолом, слегка втирают в больное место в течение 3-5 мин, затем оставшимся рассолом пропитывают марлю, накладывают на сустав, накрывают вощеной бумагой и укутывают. Компресс держат 8-10 ч. Курс лечения — 12 процедур, через 2-3 месяца проводится повторный курс. Показания для ванн те же, что и для компрессов. Однако следует заметить, что бишофит наиболее эффективен при остеоартрозах.

Показания для бишофитных компрессов:

- умеренно активный РА с умеренными болями в суставах;
- сочетание РА с деформирующим остеоартрозом.

Бишофитные ванны могут быть общими и локальными (для рук, ног).

Методика бишофитной общей ванны: на 1 ванну (200 л) требуется 4 л рассола в разведении 1:50, температура рассола 36–37 °С. Продолжительность ванны 10–20 мин, назначается она через день. Курс лечения — 10–12 процедур.

Противопоказания:

- недостаточность кровообращения II–III ст.;
- выраженная ИБС;
- выраженная активность ревматоидного артрита.

Методика бишофитной местной ванны — см. в гл. "Лечение первичного деформирующего остеоартроза".

Выпускаются мази, содержащие бишофит.

4.2.6. Чрескожная электроанальгезия

Чрескожная электроанальгезия может быть применена при сильных болях в суставах. Используются портативные приборы — электроанальгезирующие аппараты, в частности, "ЧЭНС" (чрескожный электронейростимулятор).

5. Физиотерапевтическое лечение

Физиотерапевтическое лечение при РА имеет очень большое значение. При назначении физиотерапии необходимо придерживаться следующих принципов:

- физиотерапевтическое лечение должно проводиться на фоне медикаментозной терапии, отмена лекарственных средств, особенно базисных, недопустима;
- физиотерапия должна назначаться только с учетом степени активности патологического процесса и его стадии, сопутствующих заболеваний, общего состояния и возраста;
- при выборе оптимального физиотерапевтического лечения следует учитывать совместимость физиотерапевтических процедур, возможность их комбинаций, переносимость;
- в ближайшие часы после процедуры нежелательны длительная ходьба, охлаждение организма;
- физиолечение, рекомендуемое при высокой активности, с успехом применяется и при более низких степенях активности.

5.1. Высокая активность РА

Важное значение придается медикаментозному лечению, физиотерапия играет вспомогательную роль. При наличии лихорад-

ки, выраженных экссудативных явлений в суставах и резкой боли назначают постельный режим, после стихания активности медикаментозное лечение дополняется физиотерапевтическим. Рекомендуются следующие процедуры:

- СМТ-электрофорез димексида (т.е. сочетание синусоидальных модулированных токов с электрофорезом димексида), синусоидальные модулированные токи усиливают противовоспалительное и обезболивающее действие димексида и положительно влияют на нервно-мышечный аппарат;
- ДДТ (диадинамические токи Бернара) обладают действием, подобным действию СМТ;
- эритемное ультрафиолетовое облучение суставов обладает анальгезирующим и противовоспалительным действием; при подозрении на СКВ, а также молодым женщинам процедура не назначается;
- электрофорез лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным и обезболивающим действием, проводится спустя 7–10 дней от начала активной медикаментозной терапии; для электрофореза применяются лекарственные средства — новокаин, натрия салицилат, кальция хлорид, анальгин, аминокапроновая кислота, димексид, цитостатики — циклофосфамид, 5-фторурацил, допан. Электрофорез указанных препаратов может производиться из среды димексида, что усиливает их действие;
- при сочетании РА с артериальной гипертензией можно использовать поле УВЧ;
- магнитотерапия.

5.2. Умеренная (средняя) активность РА

При умеренной активности РА показаны все виды физиолечения, которые были названы при высокой активности РА.

Кроме того, в этот период могут применяться следующие процедуры:

- фонофорез гидрокортизона (при отсутствии глубоких деструктивных и выраженных экссудативных явлений);
- лазерная терапия; изолированное применение гелий-неоновых лазеров при РА оказывает только симптоматическое обезболивающее действие и не влияет на активность воспалительного процесса, у некоторых больных даже может вызвать обострение заболевания. Более отчетливым противовоспалительным, обезболивающим и общетрофическим действием обладает комбинированная лазерная терапия, когда используются гелий-кадмиевый или аргоновый, а затем гелий-

неоновый лазер. Именно этот метод наиболее перспективен при РА;

- саунотерапия оказывает обезболивающее действие, стимулирует надпочечники, снимает мышечные спазмы; посещение сауны противопоказано при высокой активности процесса и выраженных экссудативных явлениях;
- сантиметровые (СМВ) или дециметровые волны (ДМВ). Дециметровые волны (аппарат "Волна-2", "Ромашка") более эффективны из-за их способности глубже проникать в ткани и оказывать более интенсивное воздействие, кроме того, их лучше переносят больные с сопутствующей ИБС;
- электрическое поле УВЧ;
- ультразвуковое воздействие на суставы;
- иглоукалывание (обладает обезболивающим действием и положительно влияет на нервно-трофические процессы).

5.3. Минимальная активность РА

При минимальной активности РА могут применяться все процедуры, рекомендуемые при высокой и средней активности РА. Кроме того, можно использовать:

- тепловые процедуры, местное грязелечение — показаны больным с контрактурами и анкилозами, эффективны гальвано-грязевые аппликации, в которых удачно сочетаются тепловой и химический факторы грязи с лечебным воздействием постоянного тока. Последний способствует более интенсивному проникновению ионов грязи в ткани. Применяются также озокеритовые и парафиновые аппликации;
- нафталановые аппликации на суставы;
- электрофорез апифора (пчелиного яда), пеллоидина, лидазы, ронидазы, 30% раствора ихтиола, йода;
- бальнеотерапию: радоновые, сероводородные, йодобромные ванны. При выраженном болевом синдроме предпочтительнее радоновые ванны (они обладают болеутоляющим действием);
- иглотерапию (для купирования боли).

В комплексной терапии РА применяют также *стимуляцию надпочечников*, что способствует повышению продукции собственного кортизола и повышает эффективность лечения больных РА. Для усиления функции надпочечников на них воздействуют индуктотермией, дециметровыми волнами, СМТ, грязевыми аппликациями.

Физиотерапевтическое лечение не показано при тяжелых суставно-висцеральных формах ревматоидного артрита.

6. Лечебная физкультура и массаж, трудотерапия

Лечебная физкультура и массаж начинают применяться вскоре после стихания острых явлений.

Основными задачами ЛФК являются (Х. Л. Ф. Каррей, 1986):

1. Укрепление мышечных групп в области пораженных суставов.
2. Предотвращение деформаций посредством физических упражнений, обучение правильному распределению мышечного напряжения, использованию шин и лонгет.
3. Обучение тренировке пораженных суставов.

Специалист по лечебной физкультуре должен инструктировать больного, наблюдать за ним во время занятий, поддерживать уверенность в улучшении функции суставов.

ЛФК должна выполняться на всех этапах болезни. Лишь выраженные экссудативные явления в суставах со значительным болевым синдромом служат противопоказанием для излишней физической активности.

Лечебная физкультура должна сочетаться с массажем, оптимально улучшающим кровообращение в конечностях.

Трудотерапия вместе с ЛФК направлена на восстановление функции суставов, предотвращение анкилозов. Наиболее разработан трудотерапия, направленная на восстановление функции кисти. При III ст. активности трудотерапия не назначается, при II ст. — возможны работа с марлей, ватой (изготовление тампонов, шариков, салфеток), раскрой и шитье дома, в стационаре, работа на швейной ручной машинке. Длительность работы — от 15 до 45 мин несколько раз в день. При I ст. активности показаны плетение, вязание, лепка, картонажные работы. При раннем РА трудотерапия предупреждает ограничение функции суставов. В далеко зашедших стадиях РА при III ст. функциональной недостаточности суставов показано обучение больных элементарным приемам самообслуживания (использование посуды, предметов туалета и т.д.). По возможности проводится домашняя работа.

7. Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение возможно только при суставной форме РА с минимальной активностью и в неактивной фазе.

При доброкачественном течении РА, без выраженных изменений суставов, особенно при болевых вариантах, рекомендуются курорты с естественными радоновыми источниками — Цхалтубо, Белокуриха, Белая Церковь, Хмельники, Пятигорск.

При преобладании пролиферативных явлений с деформациями и контрактурами целесообразны грязевые курорты — Саки, Евпатория, Одесса, Пятигорск.

При прогрессирующем течении с затухающими экссудативными явлениями рекомендуются курорты с сероводородными источниками — Сочи, Пятигорск, Кемери.

Санаторно-курортное лечение противопоказано при РА с висцеритами, псевдосептической форме, высокой активности воспалительного процесса, невозможности самообслуживания.

8. Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство является важным компонентом лечения ревматоидного артрита.

Основным видом хирургического лечения РА является протезирование (замена разрушенного сустава протезом) коленных и особенно тазобедренных суставов.

В лечении поражения мелких суставов кистей, стоп, лучезапястных суставов ведущее место занимают синовэктомия (суставов кистей), артродез и артропластика (Х. Л. Ф. Каррей, 1990).

Наибольший успех в хирургическом лечении РА связан с протезированием суставов.

Показания к операции, вид хирургического лечения определяются совместно ревматологом и хирургом-ортопедом.

По мнению В. А. Насоновой (1994), при моно- и олигоартритах показаны ранняя синовэктомия (удаление плацдарма иммунного воспаления) и эндопротезирование на поздних стадиях РА.

Дифференцированное лечение больных РА.

Форма с преимущественным поражением суставов. Лечение проводится НПВС, из базисных препаратов рекомендуются аминохинолиновые соединения, при стойком, значительно выраженном синовите — внутрисуставное введение глюкокортикоидов (преимущественно в виде пролонгированных форм — кеналог, депо-медрол, бетамезон). При снижении активности назначаются ЛФК, массаж, физиотерапевтическое лечение.

При отсутствии эффекта от вышеназванной терапии, а также при установлении достоверного активного РА назначаются соли золота или D-пеницилламин (последний особенно при высоких титрах ревматоидного фактора). В последние годы в большинстве стран чаще используют метотрексат, можно применить также комбинацию метотрексата и препарата золота для внутреннего применения (ауранофин). Кроме того, целесообразно включение средств и методов иммуномодулирующего действия. При отсутствии эффекта назначаются резервные базисные средства (сульфасалазин или циклоспорин, предпочтение отдается последнему). Продолжается лечение НПВС.

Форма РА с суставно-висцеральными проявлениями. Проводится сочетанная терапия цитостатиками и глюкокортикоидами, при невозможности применения цитостатиков назначаются глюкокортикоиды. При чрезвычайно тяжелом течении проводится пульс-

терапия метилпреднизолоном. Продолжается лечение НПВС. Применяются плазмаферез, криоферез и другие методы иммунокорригирующей терапии.

9. Реабилитация

Реабилитации больных способствует комплексное применение лечебных медицинских мероприятий, физиотерапии, трудотерапии, санаторно-курортного лечения, хирургического лечения, массажа.

По данным Т. М. Павленко (1978), существуют следующие организационные пути улучшения реабилитации больных РА:

- подготовка кадров (трудотерапевты, психологи, инструкторы по ЛФК, физиотерапевты, массажисты);
- создание специализированных МРЭК (медико-реабилитационных экспертных комиссий) или включение ревматолога в состав комиссии для освидетельствования больного РА в целях улучшения качества экспертизы и трудовых рекомендаций;
- внедрение методик восстановительного лечения в стационарах, поликлиниках, на промышленных предприятиях;
- создание реабилитационных отделений и интернатов с лечебными и производственными базами;
- создание подразделений и цехов с облегченными условиями труда на промышленных предприятиях.

10. Диспансеризация

Диспансерное наблюдение больных РА осуществляет ревматолог или участковый терапевт.

Частота наблюдений врачом:

- а) при отсутствии системных проявлений — 2 раза в год;
- б) при наличии системных проявлений — 4 раза в год;
- в) при отсутствии клинических и лабораторных признаков активности и ΦH_0 - ΦH_1 — 1-2 раза в год, а при лечении препаратами золота, цитостатиками, D-пеницилламином, глюкокортикоидами — 3-4 раза в год.

Периодичность лабораторных исследований:

- клинический анализ крови и общий анализ мочи — 4 раза в год;
- при лечении базисными средствами — общий анализ крови 2 раза в месяц;
- ежемесячно анализ крови на тромбоциты, еженедельно общий анализ мочи;

- анализ крови на ревматоидный фактор — 2 раза в год;
- рентгенография суставов — 1-2 раза в год.

В ходе диспансерного наблюдения определяется тактика медикаментозного лечения, в том числе базисными средствами, физиотерапевтического лечения, профилактики обострений, трудоустройства больного, санаторно-курортного лечения.

Кроме того, врач-терапевт или ревматолог принимает участие в реабилитации больного.

Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности, показания и сроки направления на МРЭК.

Ревматоидный артрит с нерезко выраженным обострением. Амбулаторное лечение и, следовательно, общий срок временной нетрудоспособности — 18-20 дней. При повторных обострениях — постоянное освобождение по ВКК от тяжелого физического труда, исключение нагрузки на пораженные суставы, неблагоприятных метеоусловий.

Ревматоидный артрит с выраженным обострением. Стационарное лечение — 20-25 дней при первом обострении, 25-30 дней при повторных обострениях. Амбулаторное лечение после стационарного — 7-10 дней при первом обострении, 10-15 дней при повторных обострениях. Общий срок временной нетрудоспособности составляет 27-35 дней при первом обострении, 35-45 дней — при повторном.

На МРЭК больные направляются при повторном обострении в зависимости от функциональной недостаточности (ФН) суставов и возможности трудоустройства через ВКК.

Ревматоидный артрит с резко выраженным обострением. Стационарное лечение — 35-40 дней, амбулаторное лечение после стационарного — 15-20 дней, общий срок временной нетрудоспособности — 50-60 дней.

При неэффективности лечения частых обострений, значительных степенях функциональной недостаточности суставов больные направляются на МРЭК ранее 4 месяцев. При затяжном течении РА, но явной положительной динамике временная нетрудоспособность может удлиниться свыше 4 месяцев. При тяжелом течении РА, значительном нарушении функции суставов больные становятся инвалидами II группы, а при утрате способности к самообслуживанию — инвалидами I группы.

Лечение первичного деформирующего остеоартроза

Первичный деформирующий остеоартроз — дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, в основе которого лежит первичная дегенерация суставного хряща с последующим изменением костных суставных поверхностей, развитием краевых остеофитов, что приводит к деформации суставов и нарушению их функции.

Лечебная программа при деформирующем остеоартрозе.

1. Предотвращение дальнейшего прогрессирования дегенеративного процесса в хряще (“базисная терапия”).
2. Уменьшение боли в суставах и реактивного синовита.
3. Улучшение функции суставов.

1. “Базисная терапия”

“Базисная терапия” преследует важнейшую цель — предотвратить дальнейшие дегенеративные изменения в суставном хряще, стабилизировать процесс.

1.1. Разгрузка пораженных суставов

Снижение нагрузки на измененный дегенеративным процессом сустав тормозит дальнейшее прогрессирование заболевания.

Больному запрещаются длительная ходьба, длительное стояние на ногах (статическая нагрузка переносится намного хуже, чем динамическая), ношение тяжестей, не рекомендуются частые спуски и подъемы по лестнице (следует пользоваться лифтом). Ходьба должна чередоваться с 5-10-минутным отдыхом. Больному следует пользоваться палкой, костылями.

В некоторых случаях целесообразно сменить профессию, если она связана с длительной ходьбой, стоянием на ногах, какими-либо другими отрицательными воздействиями на суставной хрящ.

1.2. Нормализация массы тела

Масса тела у большинства больных увеличена и нормализация ее значительно снижает нагрузку на суставы, а следовательно, замедляет прогрессирование деструктивных изменений в хряще.

Для нормализации массы тела используются гипокалорийная диета № 8, разгрузочные дни, общий массаж.

О степени избытка массы судят по индексу Кетле (см. в гл. “Лечение сахарного диабета”). При нормальной массе тела индекс

Кетле равен 20-25. При ожирении I-II ст. индекс Кетле больше 25, но меньше 30. При ожирении III-IV ст. индекс Кетле больше 30.

1.3. Улучшение метаболизма хряща и микроциркуляции в костной ткани

1.3.1. Лечение хондропротекторами

Хондропротекторы — это лекарственные средства, улучшающие метаболизм хряща, замедляющие или предупреждающие его деструкцию. Как правило, хондропротекторы содержат в своем составе биологически активные вещества хряща.

Нормальный суставной хрящ состоит из хондроцитов, коллагеновых волокон и основного вещества, которое содержит протеогликаны (гликозаминогликаны), главным образом, хондроитинсульфаты.

Румалон — экстракт хряща и костного мозга молодых животных. Препарат содержит биологически активные вещества матрикса хряща — пептиды, протеогликаны, аминокислоты, нуклеотиды, хондроциты, клетки костного мозга.

Препарат стимулирует синтез гликозаминогликанов хондроцитами в поврежденном хряще, увеличивает синтез гиалуроновой кислоты, тормозит распад гликозаминогликанов и хондроцитов, улучшает состав синовиальной жидкости и улучшает смазку суставов.

Румалон вводится внутримышечно через день по 1 мл, курс лечения — 25 инъекций. Курсы проводятся 2 раза в год. Улучшение состояния наступает у 70-75% больных.

Румалон переносится хорошо, редко бывают отеки на лице, кожные сыпи, эозинофилия. Показано лечение румалоном преимущественно в I-II клинко-рентгенологической стадии и противопоказано в III стадии.

Артрон (хондроитинсульфат) — по механизму действия аналогичен румалону. Назначается внутримышечно по 1 мл через день, курс лечения — 25 инъекций, проводится 2 курса в год. По эффективности не уступает румалону.

Артепарон — смесь из сульфатированных мукополисахаридов (протеогликанов, гликозаминогликанов). В 1 мл препарата содержится 50 мг мукополисахарида.

Благодаря родству с хрящом артепарон легко проникает в суставной хрящ, подавляет в нем активность протеолитических ферментов, задерживает развитие дегенеративного процесса в хряще.

Препарат вводится внутримышечно, внутрисуставно, принимается внутрь.

Внутримышечно артепарон вводится по 1 мл 2 раза в неделю в течение 8 недель, затем 2 раза в месяц в течение 4 месяцев. Курс лечения — 25-30 инъекций.

Внутрисуставное введение артепарона производится первые 2-4 недели по 1 мл с перерывом 3 дня. Последующие инъекции делают с интервалом 1, 2, 4, 6, 8, 12 недель. Всего на курс лечения — 15 инъекций. Подобные курсы повторяют 1-2 раза.

Уменьшение болей при внутрисуставном введении начинается на 3-4-й день, улучшение постепенно нарастает и длится до 4-6 месяцев.

Внутрь артепарон принимается по 1 таблетке 3 раза в день в течение 6-8 недель.

Переносимость препарата хорошая, в отдельных случаях могут наблюдаться выпадение волос, аллергические реакции.

Мукартрин — сернокислый эфир мукополисахарида, по механизму действия аналогичен артепарону.

Лечение проводится внутримышечными инъекциями — по 2 мл через день 10 инъекций, затем 2 раза в неделю в течение 4 недель и 1 раз в неделю в течение 4 недель. Всего на курс лечения — 25-30 инъекций. Проводят 2 курса в год с интервалом 6 месяцев.

Показано лечение мукартрином и артепароном в I-II клинко-рентгенологической стадии деформирующего остеоартроза, в III стадии лечение этими препаратами нецелесообразно.

1.3.2. Внутрисуставное введение ингибиторов протеолитических ферментов

Ингибиторы протеаз подавляют протеолитические ферменты, вызывающие протеолиз и разрушение хряща, и тем самым тормозят дегенерацию хряща, сдерживают выход из него протеогликанов.

Показаниями для применения этих препаратов при деформирующем остеоартрозе являются выраженный болевой синдром и явления реактивного синовита, главным образом коленного сустава.

Применяются *трасилол* (контрикал) и *гордокс*. Они ингибируют трипсин, химотрипсин, катепсины, протеолитические ферменты лизосом.

Внутрисуставно вводится 25,000 ЕД трасилола или гордокса, курс лечения состоит из 2-5 инъекций с интервалами 2-3 дня.

Так как через несколько часов после введения может наступить обострение болей и экссудативных явлений, то трасилол или гордокс целесообразно вводить вместе с небольшим количеством гидрокортизона (0.002-0.005 г), а за 1 ч до введения препаратов надо сделать внутримышечную инъекцию 1-2 мл димедрола.

Курсы лечения ингибиторами протеолитических ферментов внутрисуставно повторяют 2 раза в год.

1.3.3. Применение искусственной синовиальной жидкости ("смазки")

Введение в сустав искусственной синовиальной жидкости приводит к улучшению конгруэнтности сустава и уменьшает повреждение хряща.

А. А. Матулис и В. Василенкайтис (1987) в качестве искусственной синовиальной жидкости рекомендуют применять *поливинилпирролидон* (ПВП).

ПВП вводится в крупные суставы по 5 мл 15% раствора 1 раз в неделю вместе с 25 мл (1 мл) гидрокортизона ацетата. На курс — 4-6 инъекций.

В меньшие суставы вводят дозы ПВП, в 1,5 раза меньшие.

Гидрокортизона ацетат вводят одновременно с ПВП потому, что при введении последнего возможно вначале усиление болей и экссудативных явлений.

Эффект лечения длится 6 месяцев, проводятся 2 курса в год. "Смазочный" состав обладает противовоспалительным действием, улучшает обмен веществ в суставе и хряще, регулирует работу иммунных клеток синовию.

Лечение искусственной синовиальной жидкостью показано во всех стадиях деформирующего остеоартроза при наличии синовиита.

Метод лечения искусственной синовиальной жидкостью основан на том, что при деформирующем остеоартрозе имеется дефицит синовиальной жидкости, кроме того, изменяется ее реология, она не выполняет функции протектора и амортизатора, что усугубляет микротравматизацию суставного хряща.

Эти дефекты в определенной мере устраняются искусственной синовиальной жидкостью.

Искусственная синовиальная жидкость бывает следующих видов:

- 15% водный раствор ПВП;
- 15% раствор ПВП + гиалуроновая кислота (ПВП-гиалуронат);
- 15% раствор ПВП + артепарон.

Показания к внутрисуставному введению ПВП и ПВП-гиалуроната: первичный и вторичный деформирующий остеоартроз с функциональной недостаточностью I-II степени без признаков вторичного синовиита.

Показания к внутрисуставному введению ПВП и ПВП в сочетании с артепароном: деформирующий остеоартроз с выраженной дегенерацией хряща, поражением менисков; посттравматический артроз; остеоартриты, вызванные отложением кристаллов.

Вместо 15% раствора ПВП можно использовать гемодез — 6% раствор ПВП.

1.3.4. Метаболическая терапия

Метаболическая терапия направлена на улучшение обменных процессов в суставном хряще, в виде монотерапии не оказывает существенного влияния на течение остеоартроза, но в комплексной терапии играет положительную роль.

Рибоксин (инозин) — стимулирует синтез белка, повышает активность ряда ферментов цикла Кребса. Является производным пурина, предшественником АТФ. Препарат назначается внутрь в таблетках по 0.4 г 3 раза в день в течение месяца. Можно применять рибоксин внутривенно — 10 мл 2% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида медленно или 10 мл рибоксина в 200-250 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно со скоростью 40-60 капель в минуту. При хорошей переносимости можно повысить дозу до 20 мл на одно вливание. Курс лечения — 10-15 дней.

Натрия аденозинтрифосфат (АТФ натрия, атрифос, фосфо-бион) — значительно улучшает функцию поперечнополосатой мускулатуры, способствует активизации метаболических процессов в тканях. АТФ натрия вводится внутримышечно по 1 мл 1% раствора ежедневно в течение 20-25 дней. Возможно внутрисуставное введение препарата.

Фосфаден (аденозин-5'-монофосфорная кислота) — является фрагментом АТФ, входит в состав ряда коферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы, обладает антиагрегантными свойствами. Препарат значительно улучшает метаболические процессы в тканях и микроциркуляцию и потому может быть рекомендован в комплексной терапии остеоартроза.

Фосфаден назначают внутрь по 0.05 г 3 раза в день в течение 3-4 недель или внутримышечно 2-4 мл 2% раствора 2-3 раза в день в течение 2-4 недель.

Препарат переносится хорошо, иногда возможны тошнота, головокружение, тахикардия, аллергические явления.

Аналогом фосфадена является *аденил*.

Пиридоксальфосфат — кофермент витамина В₆, принимает участие в декарбоксилировании и переаминировании аминокислот, положительно влияя на метаболизм в тканях, в том числе в суставном хряще.

Препарат применяется внутрь по 0.02-0.04 г 3 раза в день в течение 3-4 недель. Можно применять внутримышечно по 0.01 г 3 раза в день (содержимое ампулы разводится в 1-2 мл воды для инъекций).

Переносимость препарата хорошая, иногда возможны аллергические реакции.

Калия оротат — калиевая соль оротовой кислоты. Оротовая кислота является одним из предшественников пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, которые

участвуют в синтезе белковых молекул. Поэтому оротовая кислота и ее соль являются веществами анаболического действия.

Назначаются таблетки внутрь по 0.5 г 3 раза в день в течение 3-4 недель за 1 ч до еды.

Переносимость препарата хорошая. Иногда наблюдаются аллергические и диспептические реакции.

Анаболические стероидные препараты — улучшают синтез протеинов в тканях, в том числе и в суставном хряще, а также репаративные процессы в нем. Эти препараты показаны при остеоартрозе лицам, не имеющим избыточной массы тела.

Назначается *ретаболил* внутримышечно 1 раз в 2 недели 2-3 инъекции или *метандростенолон* (неробол) по 0.005 г 2-3 раза в день в течение месяца.

1.3.5. Улучшение микроциркуляции в субхондральных отделах костей и в синовии

Для улучшения микроциркуляции применяются следующие лекарственные средства (антиагреганты).

Курантил (дипиридамол) — выпускается в таблетках по 0.025 г, назначается по 2 таблетке 3 раза в день в течение 1-2 месяцев.

Трентал (агапурин) — назначается по 0.1 г 3 раза в день в течение 1 месяца.

Теоникол (ксантинола никотинат) — препарат сочетает в себе свойства теофиллина и никотиновой кислоты, обладает спазмолитическим и антиагрегантным действием, улучшает микроциркуляцию. Назначается по 1-2 таблетки (0.15-0.3 г) 2-3 раза в день в течение 2 месяцев. Принимают препарат после еды.

1.3.6. Антиоксидантная терапия

Антиоксидантные средства подавляют процессы перекисного окисления липидов, уменьшают образование свободных радикалов и тем самым тормозят деструкцию хряща. Активация перекисного окисления липидов играет важную роль в патогенезе деформирующего остеоартроза и повреждении хряща.

Применяются следующие антиоксидантные средства.

Витамин Е (токоферола ацетат) — выпускается в капсулах по 0.2 мл 50% раствора. Назначается по 1-2 капсулы в день в течение месяца или внутримышечно по 1-2 мл 10% раствора 1 раз в день в течение 20 дней.

Орготеин (супероксиддисмутаза) — препарат главного фермента системы антиоксидантной защиты, активно подавляет процессы перекисного окисления липидов.

Препарат особенно показан при наличии реактивного синовита в связи с выраженным противовоспалительным эффектом.

Орготеин вводится внутрисуставно по 0.004 г 1 раз в неделю в течение 6 недель. Эффект сохраняется 3 месяца.

1.4. Физиотерапевтическое лечение деформирующего остеоартроза

Этот вид терапии также является направлением базисной терапии, так как улучшает метаболизм хряща, замедляет его деструкцию, положительно влияет на микроциркуляцию в костях, синовиальной оболочке, околосуставных тканях. Кроме того, физиотерапевтическое лечение купирует боли и синовит.

1.4.1. Индуктотермия (коротковолновая диатермия)

Индуктотермия назначается при ДОА I-II ст. при наличии болевого синдрома и периаартрита, при отсутствии синовита и ИБС. Курс лечения — 10-12 процедур.

1.4.2. Микроволновая терапия

Сантиметровые и дециметровые волны назначаются преимущественно при ДОА I-II, III ст. Предпочтение отдается дециметровым волнам, так как они глубже проникают в ткани, оказывают более интенсивное воздействие и хорошо переносятся даже при сопутствующей ИБС. Курс лечения — 8-10 процедур.

Микроволновая терапия назначается при отсутствии синовита или при небольших проявлениях вторичного синовита.

1.4.3. Ультразвуковая терапия

Ультразвуковые воздействия на область пораженного сустава (8-12 процедур) уменьшают болевой синдром, снимают рефлекторный спазм мышц, стимулируют микроциркуляцию и метаболизм. При сильном болевом синдроме целесообразно назначение *фонофореза* анальгина, при явлениях вторичного синовита — *фонофореза* гидрокортизона.

Ультразвук и фонофорез анальгина показаны больным с I, II и III ст. остеоартроза без явлений синовита, с выраженным болевым синдромом, пролиферативными изменениями в периартикулярных тканях.

Ультразвуковая терапия не показана при обострении синовита, а также больным старческого возраста с выраженными атеросклеротическими поражениями сосудов мозга, ИБС, гипертонической болезнью II-III ст., при климактерических расстройствах, вегетососудистой дистонии, фибромиоме, мастопатии.

1.4.4. Синусоидальные модулированные токи и диадинамические токи Бернара

Синусоидальные модулированные токи и диадинамические токи Бернара оказывают обезболивающее действие, благоприятное влияние на гемодинамику и обменные процессы в суставе. Курс лечения — 8-12 процедур.

Синусоидальные модулированные токи переносятся лучше, чем диадинамические. К ним меньше развивается привыкание, поэтому они предпочтительнее.

Синусоидальные модулированные токи и диадинамические токи Бернара показаны больным в пожилом возрасте с I, II и III ст. ДОА, выраженным болевым синдромом, периартикулярными изменениями. Импульсные токи не назначаются при явлениях вторичного синовита, а также больным с нарушениями сердечного ритма и брадикардией.

1.4.5. Электрофорез

Электрофорез анальгина, натрия салицилата, новокаина (на курс 12-18 процедур) вызывает обезболивающий эффект. Электрофорез цинка, серы, лития стимулирует обменные процессы в хрящевой ткани. Электрофорез 50% раствора димексида оказывает болеутоляющее и противовоспалительное действие на сустав.

Электрофорез показан больным пожилого и старческого возраста с болевым синдромом и без выраженных явлений вторичного синовита. Электрофорез не назначается больным с обострением синовита, при плохой переносимости соответствующих лекарственных веществ или постоянного тока.

1.4.6. Лазерная терапия

Лазерная терапия изолированным лучом гелий-неонового лазера оказывает симптоматическое обезболивающее действие.

1.4.7. Магнитотерапия

Магнитотерапия обладает обезболивающим действием, может быть применена в любой стадии деформирующего остеоартроза.

1.4.8. Аппликации теплоносителей

Аппликации теплоносителей на больные суставы широко применяется в лечении деформирующего остеоартроза. Под влиянием таких носителей тепла повышается температура тканей в месте воздействия, расширяются периферические сосуды, усиливается гемодинамика и лимфооток, активируются микроциркуляция, метаболизм тканей в области аппликации, уменьшаются экссудативные и пролиферативные процессы, стимулируется регенерация хряща.

Аппликации иловой или торфяной грязи (температура — 38-40 °С), парафина и озокерита (температура — 50-55 °С) — назначают 10-15 процедур на пораженный сустав или на часть тела, включающую пораженные суставы.

Аппликации грязи, озокерита, парафина показаны больным деформирующим остеоартрозом I и II ст. без синовита или с небольшими его проявлениями, при выраженном болевом синдроме, пролиферативных явлениях, рефлекторных мышечных изменениях.

Аппликации теплоносителей не назначают больным с III клинико-рентгенологической стадией деформирующего остеоарт-

роза, с выраженными явлениями синовита, а также при ИБС, гипертонической болезни II-III ст., недостаточности кровообращения, варикозном расширении вен, заболеваниях сосудов ЦНС, остром и хроническом гломерулонефрите.

1.4.9. Ультрафонофорез половых гормонов (Р. А. Сабадышин с соавт., 1988)

Половые гормоны, применяемые методом фонофореза, оказывают тормозящее влияние на течение деструктивных процессов в хряще.

Методика процедуры заключается в следующем.

К 1 мл 1% раствора *синэстрола* (для женщин) и к 1 мл 5% раствора *тестостерона* (для мужчин) добавляют 5 мл дистиллированной воды и 5 мл ланолина. Взвесь тщательно перемешивают и хранят в холодильнике при температуре 4 °С. Указанную мазевую основу наносят на поверхность больного сустава. Озвучивание осуществляется аппаратом УЗМ-101Ф в условиях непрерывного режима при интенсивности 0.2-0.4 Вт/см² в течение 5 мин. Курс лечения состоит из 10-12 процедур через день.

1.4.10. Локальная баротерапия (Д. В. Шаргородская с соавт., 1987)

В патогенезе ДОА имеет большое значение нарушение регионарного кровообращения. В биоптатах у больных обнаружено уменьшение количества капилляров в субсиновиальном слое. Известно, что при ДОА имеются посткапиллярно-венулярный застой, уменьшение скорости притока и оттока крови, изменение тонуса сосудов, снижение напряжения кислорода в тканях.

Локальная баротерапия создает локальное отрицательное давление, вызывает увеличение регионарного кровотока, раскрытие нефункционирующих капилляров, повышает величину транскапиллярного обмена (в частности, транспорта кислорода), создает зону повышенной метаболической и функциональной активности (табл. 6).

Локальная баротерапия назначается при отсутствии эффекта от предшествующего лечения обычными медикаментозными и физиотерапевтическими методами.

Противопоказания: реактивный синовит, тромбоз, варикозное расширение вен, сердечная и легочная недостаточность, гипертоническая болезнь III ст., тяжелые аритмии, злокачественные опухоли, аневризмы артерий конечностей.

Лечение проводится в режиме вакуум-компрессии.

Табл. 6. Методика локальной баротерапии

Номер сеанса	Вакуум, атм	Компрессия, атм	Продолжительность воздействия на каждую конечность, мин
1	0.05	0.05	10
2	0.05	0.05	10
3	0.07	0.07	10
4	0.10	0.10	10
5	0.10	0.06	12
6	0.12	0.07	14
7	0.15	0.08	16
8	0.17	0.09	18
9	0.20	0.10	20
10	0.20	0.10	20

После проведенной локальной баротерапии исчезают боли и улучшается функция сустава.

1.4.11. Лечение бишофитом

Бишофит — природный бромно-хлоридно-магниевый рассол с повышенным содержанием солей кальция, калия, натрия, йода, меди, железа, кремния, молибдена, титана. Он оказывает противовоспалительное, противоболевое, рассасывающее действие.

Бишофит может применяться в виде компресса на больной сустав, ванн для рук и ног, общих ванн на любой стадии ДОО без синовита. Методика применения компрессов и общих ванн с бишофитом изложена в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

Местные ванны для рук и ног

Готовят раствор бишофита: 0.5 стакана рассола (125 г) в 1 л воды при температуре 36-38 °С. Продолжительность процедуры — 15-30 мин. Процедуры проводят два дня подряд, на третий день — перерыв. Можно принимать ежедневно. Курс лечения — 15-20 сеансов. Через 2-3 недели ванночки можно повторить, затем делается перерыв на 2-3 месяца. Ванны для рук и ног можно сочетать с компрессами из бишофита.

1.4.12. Бальнеотерапия

Бальнеотерапия оказывает благоприятное влияние на обменные процессы вообще и метаболизм хряща в частности, периферическую гемодинамику и микроциркуляцию.

В лечении ДОО применяются сероводородные, радоновые, йодобромные, хлоридно-натриевые, скипидарные ванны.

При лечении ДОО у лиц в возрасте 35-45 лет, не имеющих сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, применяются ванны со средней концентрацией веществ и газов с дли-

тельностью воздействия 15-20 мин, курс лечения — 12-14 процедур.

При лечении ДОО у лиц в возрасте старше 45 лет, а также у молодых людей с остаточными явлениями вторичного синовита бальнеотерапия назначается по щадящей методике: ванны небольшой концентрации веществ и газов, длительность процедуры не более 8-10 мин, курс лечения — 8-10 процедур.

С учетом возраста больных, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний могут быть назначены полуванны, четырех- и двухкамерные ванны, которые переносятся больными легче, чем общие ванны.

Радоновые ванны показаны больным ДОО I и II ст. с остаточными явлениями вторичного синовита, с выраженным болевым синдромом и без него, изменениями мышц, с нарушениями функции суставов, сопутствующими вегетативными и климактерическими расстройствами. Радоновые ванны назначаются лицам пожилого возраста.

Сероводородные, хлоридно-натриевые и скипидарные ванны показаны больным ДОО I и II ст. без явлений вторичного синовита, с нарушением двигательной функции, имеющим ожирение и атеросклеротическое поражение сосудов.

Белые скипидарные ванны значительно улучшают микроциркуляцию, положительно влияют на метаболизм в околосуставных тканях и хряще.

Вначале необходимо приготовить белую скипидарную эмульсию. Для этого надо 550 мл воды налить в эмалированную кастрюлю, довести до кипения, в кипящую воду всыпать 3 г салициловой кислоты и 30 г мелко нарезанного детского мыла, далее кипятить на слабом огне 15 мин, часто помешивая стеклянной палочкой. Когда мыло полностью растворится, погасить огонь.

Затем в литровую бутылку темного цвета надо влить 500 мл скипидара и туда же влить содержимое кастрюли. Все хорошо размешать, влить 20 мл камфорного спирта, перемешать и закрыть пробкой. Готовая эмульсия имеет вид простокваши.

Методика приема белой скипидарной ванны. Налить в ванну 200 л воды температурой 36 °С, влить эмульсию согласно данным табл. 7, тщательно размешать, смазать промежность и половые органы вазелином (во избежание ожогов), лечь в ванну, в течение 5 мин поднять температуру до нужной и еще лежать в ванне столько минут, сколько указано в таблице. Для каждой новой процедуры дозу эмульсии повышают на 5 мл до появления ощущения жжения, как после горчичников. После этого дозу эмульсии дальше не повышают, продолжают принимать ванны с этой дозой. После ванны тело следует осушить полотенцем, но не растирать, надеть белье и лечь в постель.

Табл. 7. Схема приема ванны (200 л) с белой скипидарной эмульсией

Номер ванны	Количество белой эмульсии, мл	Начальная температура, °С	Температура через 5 мин, °С	Продолжительность ванны, мин
1	20	36.0	37.0	12
2	25	36.0	37.5	13
3	30	36.0	37.5	14
4	35	36.5	38.0	15
5	40	36.5	38.5	15
6	45	36.5	38.5	15
7	50	37.0	39.0	15
8	55	37.0	39.0	15
9	60	37.0	39.0	15
10	65	37.0	39.0	15
11	70	37.0	39.0	15
12	75	37.0	39.0	15
13	80	37.0	39.0	15
14	85	37.0	39.0	15
15	90	37.0	39.0	15
16	95	37.0	39.0	15
17	100	37.0	39.0	15

Белые скипидарные ванны показаны также при артериальной гипотензии, невритах и полиневритах, мышечных атрофиях, последствиях полиомиелита, облитерирующем эндартериите, половой слабости.

Йодобромные ванны назначаются больным ДОО без явлений синовита с сопутствующими функциональными изменениями ЦНС, климактерическими расстройствами, атеросклеротическими поражениями сосудов.

Методика приготовления искусственных йодобромных ванн: в 1 л воды растворяют 250 г калия бромид и 100 г натрия йодида. На ванну (200 л) воды температурой 36-37 °С добавляют 4 кг морской соли, размешивают и вливают 100 мл приготовленного раствора. Время пребывания в ванне — 10-15 мин, курс лечения — 10-12 ванн.

Противопоказания к бальнеотерапии: обострение синовита, а также ИБС, гипертоническая болезнь I-II ст., выраженное атеросклеротическое поражение сосудов мозга и сердца, острые и подострые воспалительные заболевания.

Противопоказаниями к назначению сероводородных и скипидарных ванн служат, кроме того, заболевания печени и желчных путей, почек.

2. Уменьшение боли в суставах и лечение реактивного синовита

2.1. Применение НПВС

Механизм действия НПВС см. в гл. "Лечение ревматизма".

Индометацин (метиндол) в таблетках по 0.025 г — по 1 таблетке 3 раза в день после еды, *метиндол-ретард* — по 0.075 г 1-2 раза в день. Можно применять свечи метиндола — 1 свеча в задний проход 1-2 раза в день.

Ибупрофен (бруфен) в таблетках по 0.2 г — по 1-2 таблетки 2-3 раза в день.

Флугалин — по 0.25 г 2-3 раза в день.

Сургам (тиопрофеновая кислота) — по 0.3 г 2 раза в день.

Напроксен — по 0.25 г 2-3 раза в день.

Перклюзон (клофезон) в капсулах по 0.2 г — по 1 капсуле 2-3 раза в день после еды.

Вольтарен (диклофенак-натрий, ортофен) — по 0.025 г 3 раза в день, *вольтарен-ретард* — по 0.1 г 1 раз в день.

Пироксикам (роксикам) — по 0.01 г 2 раза в день.

При лечении НПВС следует помнить о возможности развития побочных действий и противопоказаниях к их назначению.

Применяют НПВС сравнительно недолго (в течение 5-7 дней), пока беспокоят боли. Считается, что длительный прием этих препаратов способствует дегенерации хряща и только пироксикам и вольтарен лишены дистрофического влияния на хрящ.

2.2. Внутрисуставное введение препаратов

Внутрисуставное введение ингибиторов протеолиза, ПВП с гидрокортизоном, оротеина применяется для купирования выраженного вторичного синовита (методика изложена выше).

2.3. Физиотерапевтические процедуры для купирования синовита

Ультрафиолетовое облучение области пораженного сустава в эритемных дозах — 5-6 процедур. Противопоказания к УФО: сопутствующая ИБС, проходящие нарушения мозгового кровообращения, заболевания почек, тиреотоксикоз.

Электрическое поле УВЧ на пораженные суставы — 8-12 процедур. Противопоказания: выраженная вегетососудистая дистония, нарушения сердечного ритма, гипертоническая болезнь I-II ст.

Дециметровые волны в слаботепловой дозе — 8-12 процедур.

Магнитотерапия — 10-12 процедур.

Фонофорез гидрокортизона — 8-10 процедур.

2.4. Физиотерапевтические процедуры для купирования боли

Назначаются электрофорез новокаина, анальгина с димексидом, синусоидальные модулированные токи, ультразвук.

2.5. Аппликации на суставы болеутоляющих и противовоспалительных мазей

Мази втираются в кожу в области болезненного сустава. При хорошей их переносимости можно применять компрессы из этих мазей.

Используются мази: индометациновая, бутадіоновая, вольтарен или диклофенак в виде геля, никофлекс (капсацин + этилникотинат + этиленгликольсалицилат + лавандовое масло), финалгон.

Для усиления обезболивающего и противовоспалительного действия индометациновой, вольтареновой, бутадіоновой мазей можно пользоваться их комбинацией с аппликациями димексида (см. гл. "Лечение ревматоидного артрита").

Можно применять анальгин-димексидные аппликации.

Гидрокортизон-димексидная аппликация:

Суспензия гидрокортизона ацетата 2.5% — 5 мл

2% раствор супрастина — 2 мл

2% раствор лидокаина — 2 мл (или 1% раствор тримекаина — 3 мл)

3% раствор калия йодида — 50 мл

50% раствор димексида — 50 мл

Применять для компресса по 25 мл на ночь.

Желчно-перцово-камфорная аппликация:

250 г медицинской желчи смешивают со 160 г камфорного спирта и добавляют 2-3 стручка измельченного горького перца. Полученную смесь держат в закрытой темной бутылке 7 дней. После этого срока можно делать компрессы на больной сустав длительностью от 2 до 6 ч (при хорошей переносимости). Курс лечения — 5-10 процедур.

Мобилат (мазь, гель):

Экстракт супрааренам (на 2% растворе квотствроида) — 1 г

Хондроитинсульфат — 0.2 г

Салициловая кислота — 2 г

Основа мази — до 100 г

Мобилат наносят на больной сустав один или несколько раз в день. Втирают до полного впитывания. После всасывания через кожу мобилат снижает интенсивность воспаления, оказывает экссудативное действие, уменьшает боли, способствует кровоснабжению, активизирует обмен веществ. Можно применять мобилат-гель для фоно- и электрофореза.

Эльметацин — аэрозоль по 50 и 100 мл. Состав препарата: 1 мл раствора содержит 8 мг индометацина. Применяется от 3 до 5

раз в день. Аэрозоль распыляется так, чтобы покрывалась вся область болезненного сустава.

2.6. Рефлексотерапия больных ДООА воздействием электромагнитного поля СВЧ

Рефлексотерапия больных ДООА воздействием электромагнитного поля СВЧ была предложена М. Г. Галкиной, Д. В. Шаргородской, Н. А. Рошиной (1987). Применяется воздействие электромагнитного поля СВЧ на акупунктурные точки с помощью аппарата для микроволновой импульсной рефлексотерапии и анальгезии "Электроника МИРТА-02". Частота импульсной модуляции — 6-8 Гц. Метод активно устраняет боли, улучшает функцию суставов. Побочных явлений нет.

2.7. Транскраниальное электрообезболивание

Метод вызывает обезболивание путем воздействия электрическим током на головной мозг с помощью аппарата "Электронаркон-1". Процедура стимулирует продукцию эндорфинов в головном мозге, что вызывает болеутоляющий эффект.

Метод транскраниального электрообезболивания применяется прежде всего при болях, обусловленных коксартрозом. Эта локализация артроза труднодоступна для обезболивающих физиопроцедур. Аппликации при коксартрозе также малоэффективны.

Вначале воздействуют постоянным током, плавно нарастающим до 1-3 мА за 1-2 мин, а затем прямоугольным импульсным током (частота — 77 Гц, длительность — 3.5 мс, сила тока — до 5-6 мА) до наступления обезболивания. В первом сеансе длительность транскраниального электрообезболивания составляет 15 мин, а в последующих сеансах увеличивается до 30 мин. Курс лечения — 7 сеансов.

3. Улучшение функции суставов

3.1. Лечебная физкультура и массаж

Лечебная физкультура и массаж являются важнейшими методами восстановления и улучшения функции суставов у больных деформирующим остеоартрозом.

ЛФК выполняется с учетом следующих правил:

- движения не должны быть слишком интенсивными, болезненными, травмирующими пораженный сустав; объем движений следует увеличивать очень осторожно, постепенно; интенсивные, энергичные движения противопоказаны;

- лечебная гимнастика должна проводиться в облегченном для сустава положении больного — лежа и сидя; целесообразно проводить ее в бассейне.

Таким образом, больные с ДОО должны двигаться, но избегать перегрузок.

Проведение ЛФК по щадящей методике уменьшает статическую и динамическую нагрузку на суставы, а движения, производимые при этом суставами, способствуют улучшению диффузии питательных веществ из синовиальной жидкости в суставной хрящ.

Занятия ЛФК наиболее целесообразно проводить на площадке восстановительного лечения, на свежем воздухе. Площадка представляет собой овальную замкнутую дорожку (50×250 м) с различным покрытием (бульжник, гравий, песок, асфальт, трава). В центре ее имеются лесенки со ступеньками высотой 10, 15, 20, 25 см, широкое бревно, гимнастическая стенка, турник, бытовой стенд, полоса препятствий (высота перекладин — от 5 до 50 см), можно использовать двери-вертушки. На площадке разрабатывается функция суставов и позвоночника, вырабатывается функциональный стереотип, определяется эффективность проводимого восстановительного лечения.

Занятия ЛФК проводятся по щадящей методике в режиме разгруженных суставов (лежа, сидя в бассейне) с максимальным использованием дыхательных упражнений, дифференцированной разработкой ослабленных мышц, чередованием активных и пассивных движений с изометрическим сокращением мышц, обучением больных расслаблению мышц, особенно при наклонности к периартритам и контрактурам.

Вне обострения синовита больному показаны занятия некоторыми легкими видами спорта (без участия в соревнованиях), не дающими значительной нагрузки на суставы (плавание, езда на велосипеде). Больным, которые уже не могут позволить себе самостоятельно заниматься этими видами спорта, показана механотерапия (кинезотерапия) на аппаратах, способствующих укреплению связочно-мышечного аппарата.

Массаж играет большую роль в восстановлении функции суставов, но он должен быть щадящим, особенно при наличии периартрита.

Массаж регионарных мышц укрепляет эластичность тканей, улучшает венозное кровообращение, расслабляет мышечный спазм, снижает повышенную нервную возбудимость.

3.2. Санаторно-курортное лечение

На курортное лечение направляются больные ДОО I и II ст. без синовита или при нерезком его обострении. Показаны грязевые курорты с хлоридными, натриевыми и другими минеральными

водами (Балдоне, Бердянск, Друскининкай, Евпатория, Краинка, Липецк, Нальчик, Одесса, Пятигорск, Саки, Светлогорск), грязевые курорты с сероводородными водами (Арчман, Бакирово, Балдоне, Пятигорск), курорты с радоновыми водами (Белокуриха, Пятигорск, Цхалтубо, Хмельники), курорты с азотными слабоминерализованными кремнистыми термальными водами (Иссык-Куль, Горячинск, Джалал-Абад). В Республике Беларусь больные направляются на курорты “Ждановичи”, “Нарочь”.

На курортное лечение не направляются больные ДОО III ст. с резким обострением синовита и общими противопоказаниями к курортному лечению.

3.3. Ортопедическое лечение

Больные ДОО должны быть консультированы ортопедом для того, чтобы решить вопрос о своевременном ортопедическом лечении.

В начальной стадии артроза полезна фиксация области прикрепления связок и сухожилий пораженного сустава эластическим бинтом, при артрозе коленного сустава накладывают спиралевидную повязку на верхнюю четверть голени, далее на коленный сустав, затем заканчивается повязка на нижней четверти бедра.

В более запущенных случаях артроза для разгрузки сустава используют опору: палки или костыли.

Показаниями к оперативному лечению артроза I плюснефалангового сустава являются упорная боль, невозможность ношения обычной обуви из-за вальгусной деформации первого пальца. Производится артропластика первого плюснефалангового сустава в сочетании с резекцией измененного конца проксимальной фаланги.

При III и особенно IV ст. коксартроза, а также при далеко зашедших стадиях гонартроза производится эндопротезирование пораженного сустава.

4. Диспансеризация

На диспансерный учет берутся больные ДОО работоспособного возраста с поражением крупных суставов, в основном коленных и тазобедренных, начиная с ранних стадий.

Диспансерные больные распределяются на 4 группы:

1. Больные с компенсированным артрозом коленных суставов (без признаков реактивного синовита или периартрита) — плановые осмотры 2 раза в год.

2. Больные с декомпенсированным артрозом коленных суставов (с явлениями рецидивирующего синовита или периартрита) — плановые осмотры 3 раза в год.

3. Больные компенсированным и декомпенсированным коксартрозом — плановые осмотры 4 раза в год.

4. Больные коксартрозом и гонартрозом при наличии сопутствующих заболеваний (мастопатии, фибромиомы, выраженные изменения сердечно-сосудистой системы и др.) — плановые осмотры 4-5 раз в год.

Рентгенография суставов для выявления динамики прогрессирования процесса производится 1 раз в год, общий анализ крови — во время каждого посещения больным врача.

При плановых вызовах определяется необходимость госпитализации, уточняются показания для физиотерапевтического лечения, вносятся коррективы в проводимую медикаментозную терапию, в режим физической нагрузки, ЛФК, массаж. Больным первых трех групп проводят базисную терапию, включая хондропротекторы, 2 раза в году.

В конце года на каждого больного заполняется этапный эпикриз, в котором отражаются рентгенологическая стадия ДОО, терапия на всех 3 этапах (стационар, поликлиника, курорт), степень прогрессирования и эффективности диспансеризации, а также трудоустройство, переход на инвалидность, количество дней нетрудоспособности, число случаев обострения в днях.

Лечение подагры

Подагра — хроническое метаболическое заболевание, связанное с нарушением обмена мочевой кислоты и накоплением ее в организме, протекающее с повторными приступами острого артрита, кристаллиндуцированными синовитами, отложением уратов в тканях.

Различают первичную и вторичную подагру. Первичная подагра — самостоятельное заболевание, вторичная подагра развивается при других заболеваниях (миелолейкозы, псориаз, ХПН), а также при длительном приеме некоторых лекарственных средств (рибоксин, цитостатики, салуретики и др.).

Лечебная программа при первичной подагре.

1. Купирование острого приступа подагры.
2. Длительное перманентное лечение.
 - 2.1. Режим.
 - 2.2. Нормализация массы тела.
 - 2.3. Исключение алкоголя.
 - 2.4. Лечебное питание.
 - 2.5. Лечение средствами, уменьшающими гиперурикемию (урикодепрессантами и урикоэлиминаторами).
 - 2.6. Физиотерапевтическое лечение.
 - 2.7. Фитотерапия.
 - 2.8. Санаторно-курортное лечение.
 - 2.9. Хирургическое лечение.
3. Диспансеризация.

1. Купирование острого приступа подагры

1.1. Общие мероприятия

При остром приступе подагры больному необходимо предоставить полный покой, особенно больной конечности. Следует придать возвышенное положение больной ноге, подложить под нее подушечку, в случае выраженной воспалительной реакции к больному суставу приложить пузырь со льдом, снегом, а после стихания боли — согревающий компресс. Рекомендуются также обильное питье (2-2.5 л жидкости в день — щелочные растворы, разведенный лимонный сок, кисели, компоты, молоко).

1.2. Медикаментозное купирование приступа подагры

1.2.1. Применение колхицина

Колхицин — препарат, полученный из безвременника, выпускается в таблетках по 0.5 мг, является наиболее сильным средством, купирующим острый подагрический артрит. Механизм действия колхицина заключается в угнетении миграции лейкоцитов, затруднении фагоцитоза кристаллов уратов, задержке деградации лизосом.

Кроме того, колхицин оказывает антигистаминовое, антикининовое и слабое противовоспалительное действие.

Лечение колхицином подагрического приступа следует начинать как можно раньше (оптимально — в продромальном периоде).

В начале суставного криза, до возникновения отека сустава, больной сразу принимает 2 таблетки колхицина (1 мг), затем по 1 мг каждые 2 ч или по 0.5 мг каждый час, но не более 8 таблеток (4 мг) в первые сутки с последующим постепенным снижением дозы, т.е. на 2-й и 3-й день дозу уменьшают на 1 и 1.5 мг в сутки, на 4-й и 5-й день — на 2 и 2.5 мг в сутки соответственно. После прекращения приступа колхицинотерапию продолжают в течение 3-4 дней, постепенно уменьшая дозу препарата.

Улучшение наступает обычно в течение 12 ч от начала лечения. Действие колхицина чрезвычайно специфично для подагры (ни при каком другом артрите препарат не оказывает такого купирующего влияния, как при подагре). Препарат эффективен у 90% больных. Наиболее часто отсутствие лечебного эффекта обусловлено поздним применением препарата.

Колхицин вызывает побочные явления со стороны ЖКТ (понос, тошнота, рвота), вследствие чего приходится снижать дозу или даже отменять препарат. Понос может быть упорным и мучительным. Чтобы предотвратить его, одновременно с колхицином назначают препараты висмута или используют комбинированный препарат *колхимакс* (состав: 1 мг колхицина, 15 мг фенобарбитала, 12.5 мг опия).

При длительном лечении колхицином возможно развитие анемии, лейкопении.

При тяжелых подагрических приступах колхицин можно применять внутривенно (в 1 ампуле содержится 3 мг препарата), в течение дня следует повторно вводить по 1 мг (суточная доза составляет 5-6 мг).

Лечение колхицином противопоказано при почечной недостаточности с азотемией, при сердечной недостаточности, язвенной болезни желудка, беременности.

Лечебный эффект колхицина используется в качестве диагностического теста: в случае своевременного применения в достаточ-

ных дозах воспалительные изменения со стороны суставов, обусловленные подагрой, исчезают в течение 48 ч.

1.2.2. Применение НПВС¹

Пиразолоновые препараты считаются наиболее эффективными среди НПВС для купирования подагрического приступа. Среди пиразолоновых соединений предпочтение отдается *бутадиону* (фенилбутазону).

Бутадион достаточно эффективен и менее токсичен, чем колхицин. Он обладает выраженным противовоспалительным, болеутоляющим, жаропонижающим действием. Быстро всасывается в ЖКТ, терапевтическая концентрация препарата достигается в течение 2 ч. Время полураспада — 72 ч, благодаря чему бутадион сохраняется в организме 21 день. Кроме того, бутадион обладает еще и урикозурическим действием. Учитывая все эти свойства, К. Кинев (1980) называет бутадион идеальным противоподагрическим средством.

Бутадион назначается следующим образом: 1-я доза — 200-300 мг, затем по 0.15 г через каждые 4-5 ч (до 800-1000 мг в сутки). В последующие дни доза постепенно снижается (на 0.15 г ежедневно). Лечение бутадином продолжается около недели. В связи с тем, что препарат обладает кумулирующим эффектом, внезапное прекращение лечения им не приводит к возникновению феномена “рикошета”.

Можно использовать комбинацию бутадиона с амидопирином — *реопирин* по 1 таблетке 4 раза в день, при большой выраженности воспалительных явлений можно ввести 5 мл реопирина внутримышечно.

При лечении бутадином следует помнить о возможности развития лейкопении, агранулоцитоза, однако это бывает редко в связи с непродолжительным курсом лечения.

Могут применяться также другие НПВС.

Индометацин (метиндол) — в первый день принимается в суточной дозе 150 мг (по 0.05 г 3 раза в день), в дальнейшем дозу можно снизить (по 0.025 г 3-4 раза в день). Удобно принимать *метиндол-ретард* (индометацин-ретард) в таблетках по 0.15 г — по 1-2 таблетки в день.

При лечении индометацином возможно поражение ЖКТ (эрозии, язвы), повышение АД. Однако больные подагрой переносят индометацин хорошо даже в больших дозах и побочные явления у них редки.

Ибупрофен (бруфен) — на высоте приступа назначают по 1200-2400 мг в сутки, *напросин* — от 500 до 1000 мг в сутки, *вольтарен* — 150-200 мг в сутки.

¹ См. в гл. “Лечение ревматоидного артрита”.

1.2.3. Применение глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды обладают четким противовоспалительным действием, но не дают стойкого эффекта, после их отмены признаки артрита могут появиться снова, может возникнуть кортикозависимость. В связи с этим глюкокортикоиды назначаются по строгим показаниям — при отсутствии эффекта от купирования подагрического приступа вышеприведенными средствами.

В этих случаях на несколько дней (первые 1-2 дня) можно назначить преднизолон по 20-30 мг в сутки с последующим снижением дозы. В. А. Насонова (1989) рекомендует назначать преднизолон (по показаниям) на фоне малых доз бутадиона или индометацина. После окончания приступа подагры и отмены преднизолона прием бутадиона или индометацина продолжается еще 7-10 дней.

Больной подагрой должен постоянно носить с собой препарат, помогающий ему, ибо приступ может развиваться неожиданно. Полезно, не дожидаясь приступа, проверить переносимость того или другого препарата.

1.2.4. Местное применение лекарственных средств

Местно для купирования подагрического приступа можно использовать компрессы с 50% раствором димексида (обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием), аппликации 50% раствора димексида с анальгином, новокаином, индометацином.

2. Длительное, перманентное лечение

2.1. Режим

Рациональный режим включает создание благоприятной психоэмоциональной обстановки на работе и дома, борьбу с гиподинамией, ведение активного образа жизни.

2.2. Нормализация массы тела

Нормализация массы тела больного является обязательным важнейшим мероприятием, так как способствует снижению уровня мочевой кислоты в крови. Для нормализации массы тела используется лечебное питание с ограничением жиров, легко всасывающихся углеводов, использованием разгрузочных дней, режим физической активности, общий массаж.

2.3. Исключение алкоголя

Больному запрещается употребление алкоголя, так как возникающая после этого гиперлактацидемия тормозит почечную экс-

крецию уратов. В первую очередь это относится к винам (в особенности — к портвейну и хересу) и к пиву темных сортов.

2.4. Лечебное питание

2.4.1. Диета № 6

При подагре назначается лечебное питание в пределах стола № 6. Эта диета предусматривает исключение продуктов, содержащих большое количество пуринов, ограничение натрия, жира (жиры обладают гиперурикемическим действием); суммарное содержание белка нормальное, но со сниженной квотой животных белков (соотношение между растительными и животными белками приближается к 1:15); достаточное количество витаминов, количество пуринов 200 мкг, соли — 5-8 г.

Различают диету № 6 с нормальной и № 6е — со сниженной энергетической ценностью для лиц, страдающих подагрой в сочетании с ожирением (табл. 8).

Табл. 8. Химический состав и энергетическая ценность двух вариантов диеты № 6 с низким содержанием пуринов

Диета	Содержание белков, г	Содержание жиров, г	Содержание углеводов, г	Энергетическая ценность, ккал
№ 6	80-90	80-90	350	2570
№ 6е	70	80	240	1950

В диету включаются щелочные минеральные воды и цитрусовые для усиления выведения из организма уратов.

Пища больному дается в неизмельченном виде, приготовленная на пару или отваренная в воде. Овощи и фрукты употребляются сырыми, в вареном или запеченном виде.

Из рациона исключаются: мясные и рыбные отвары, экстракты, супы, жирные сорта мяса и рыбы, мясо молодых животных, внутренние органы животных и птицы. Мясо и рыба даются не чаще 2 раз в неделю, только в отварном виде.

Общее количество свободной жидкости увеличивается до 2.5 л, если нет противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы. Рекомендуется жидкость принимать в виде чая, клюквенного морса, соков, щелочных минеральных вод.

Режим питания дробный, 5-6 раз в день небольшими порциями, в промежутках между приемами пищи — питье.

Рекомендуемые продукты и блюда, входящие в диеты № 6 и № 6е

Хлеб и мучные изделия: хлеб пшеничный, ржаной, вчерашней выпечки с добавлением отрубей, ограничиваются изделия из слоеного и сдобного теста.

Мясо и птица: нежирные сорта, не более 1-2 раз в неделю в отварном виде. Отваривание мяса и птицы ведет к переходу в бульон до 50% содержащихся в продуктах пуринов.

Рыба: нежирные сорта, 1-2 раза в неделю, в отварном виде.

Молочные продукты: молоко, кефир, простокваша, творог, сметана, неострый сыр.

Яйца: 1 шт. в день в любой кулинарной обработке.

Жиры: сливочное, растительное масло.

Крупы: в умеренном количестве любые.

Овощи: в любой кулинарной обработке, ограничиваются соленые и маринованные овощи.

Холодные закуски: салаты из свежих овощей, винегреты, икра кабачковая, овощная, баклажанная.

Фрукты и сладкие блюда: любые фрукты и ягоды, свежие и в любой кулинарной обработке; кремы, кисель, мармелад, пастила.

Соусы и пряности: на овощном отваре, томатный, сметанный, молочный; лимонная кислота, ванилин, корица.

Напитки: некрепкий чай и кофе с молоком, соки, морсы, квас, отвар шиповника, щелочные минеральные воды.

Запрещаются: печень, почки, мозги, язык, мясо молодых животных, мясные копчености, мясные консервы, жирная, соленая, копченая рыба, рыбные консервы, мясные, рыбные, куриные, грибные бульоны, говяжий, свиной и кулинарный жир, бобовые, щавель, шпинат, цветная капуста, малина, инжир, шоколад, какао, крепкий чай, кофе.

При сочетании подагры с ожирением назначается *гипокалорийный стол № 6е* (в рационе сокращается количество хлебобулочных изделий, каш, легко всасывающихся углеводов, жиров).

Всем больным подагрой, в том числе и при сочетании ее с ожирением, рекомендуются разгрузочные дни 1-2 раза в неделю:

- творожно-кефирный день (400 г нежирного творога и 500 г кефира);
- молочный или кефирный день (1-2 л в сутки);
- овощной день (1.5 кг овощей в любом наборе, за исключением запрещенных);
- фруктовый день (1.5 кг яблок или апельсинов).

Больным не рекомендуется полное голодание, так как оно уже в первые дни приводит к увеличению урикемии.

Табл. 9. Содержание пуриновых оснований и мочевой кислоты в 100 г продукта

Продукты	Пуриновые основания, г	Мочевая кислота, г
<i>Продукты, богатые пуриновыми основаниями</i>		
Мясо говяжье	0.04	0.01
Телятина	0.04	0.11
Баранина	0.03	0.07
Свинина	0.04	0.12
Ветчина копченая	0.02	0.05
Язык телячий	0.05	0.16
Мясной бульон	0.015	0.04
Печень говяжья	0.09	0.27
Почки говяжьи	0.08	0.24
Мозги телячьи	0.83	0.99
Легкое телячье	0.05	0.15
Курица	0.02	0.08
Гусь	0.03	0.09
Треска	0.03	0.11
Судак	0.04	0.13
Щука	0.04	0.14
Сельдь	0.06	0.2
Шпроты	0.08	0.25
Сардины	0.12	0.35
Свежие стручки бобов	0.03	0.08
Горох	0.02	0.05
Чечевица	0.05	0.1
Бобы	0.02	0.05
Белые грибы	0.02	0.05
Грузди	0.02	0.05
Шампиньоны	0.005	0.015
Цветная капуста	0.008	0.02
Шпинат	0.02	0.07
Щавель	0.05-0.15	
<i>Продукты, бедные пуриновыми основаниями</i>		
Молоко	—	—
Сыр швейцарский	—	—
Куриные яйца	—	—
Икра рыб	0-0.015	—
Картофель	0.002	0.006
Морковь	—	—
Салат	0.003	0.009
Белый хлеб	—	—
Черный хлеб	следы	—
Гречневая крупа	—	—
Перловая крупа	—	—
Рис	—	—
Пшено	—	—
Овсяная мука	—	—
Яблоки, груши, сливы, абрикосы, апельсины, виноград, лесные орехи, грецкие орехи	—	—

В периоде обострения заболевания больному назначается диета № 6е, состоящая преимущественно из жидкой пищи (молоко, молочные супы, молочнокислые продукты, кисели, компоты, овощные и фруктовые соки, жидкие каши).

Содержание пуриновых оснований и мочевой кислоты в 100 г продукта приведено в табл. 9.

2.4.2. Диета № 7р

При подагрической нефропатии, сопровождающейся развитием ХПН, рекомендуется *диета № 7р*, разработанная клиникой лечебного питания Института питания АМН России, содержащая 75% белка растительного происхождения. Количество животного белка снижается.

Рекомендуется употреблять в сутки не более 70 г белка преимущественно растительного происхождения. Жиров в диете 80–90 г в сутки, углеводов — 400–450 г, ограничивается поваренная соль. В фазе полиурии к рациону добавляется поваренная соль с учетом диуреза и выделенного за сутки количества натрия и продукты, богатые калием: курага, изюм, чернослив, урюк, виноградный, абрикосовый, апельсиновый соки. Целесообразно использование лимона и лимонного сока, который оказывает ощелачивающее действие на мочу.

Рекомендуемые продукты и блюда, входящие в диету № 7р

Хлеб: пшеничный, ржаной, несдобное печенье.

Супы: вегетарианские из различных овощей (за исключением гороха, бобов, цветной капусты); борщи, свекольники, щи, окрошка без мясных добавок, фруктовые супы.

Блюда и гарниры из овощей: картофель, капуста, морковь, свекла, кабачки, огурцы, помидоры, баклажаны в отварном, тушеном, сыром виде; салаты и винегреты, овощные запеканки, зразы, котлеты, рулеты, пудинги, шницель и другие блюда. Зелень — петрушка, укроп, листовный салат, зеленый лук для добавления в первые и вторые блюда и в салаты.

Блюда и гарниры из муки, круп: блины, оладьи, пироги, каши, плов; голубцы, фаршированные рисом и морковью; запеканки, пудинги; макароны, вермишель в отварном виде.

Молоко, молочные продукты (ограничиваются): молоко добавляется при приготовлении каш и других блюд; сыр, творог, сметана назначаются в ограниченном количестве.

Фрукты, ягоды, сладкие блюда: фрукты и ягоды в любом виде; различные соки, компоты, кисели, муссы, варенье, мед.

Напитки: некрепкий чай, кофе, отвар шиповника, овощные и фруктовые соки, щелочные минеральные воды.

Соусы, пряности: белый соус на молоке, сметане; сладкие и кислые овощные и фруктовые подливы; хрен, редька, горчица, перец, уксус, корица, гвоздика — в ограниченном количестве.

Жиры: сливочное и растительное масло.

Запрещаются: острые и соленые блюда, мясо, рыба, птица, продукты из них, копчености, консервы; мясные, рыбные, грибные отвары, соленья, фасоль, горох, щавель, алкоголь.

2.5. Лечение лекарственными средствами, уменьшающими гиперурикемию

Основной принцип базисной терапии подагры — длительное применение средств, нормализующих содержание мочевой кислоты в крови, так как после их отмены могут опять возобновиться приступы подагры.

2.5.1. Показания к длительному медикаментозному лечению подагры (применению антиподагрических средств)

1. Частые атаки подагрического артрита (3 и более на протяжении года, предшествующего наблюдению; длительность острого периода на протяжении года не менее 1.5 месяца).
2. Подагра, сопровождающаяся гиперурикемией — 0.48 ммоль/л (8 мг%) и выше.
3. Развитие или прогрессирование хронического подагрического артрита, появление и рост тофусов.
4. Подагра с поражением почек (с почечно-каменной болезнью) при отсутствии выраженной недостаточности выделительной функции почек.

При легком течении заболевания или после первых 1–2 не продолжительных атак, сопровождаемых незначительной и нестойкой гиперурикемией, необходимо воздержаться от длительного медикаментозного лечения. Не следует прибегать к длительному медикаментозному лечению и в тех случаях, когда имеются какие-либо сомнения в диагнозе подагры, даже при наличии стабильной умеренной гиперурикемии.

2.5.2. Общие принципы лечения препаратами, уменьшающими гиперурикемию

1. Нельзя начинать лечение этими препаратами в период острого приступа, лечение проводится только в межприступном периоде.
2. Следует принимать препараты длительно (годами). Можно делать небольшие паузы (по 2–4 недели) в период нормализации уровня мочевой кислоты в крови.
3. Необходимо учитывать тип нарушения пуринового обмена (метаболический, почечный, смешанный). Если тип не установлен, следует применять урикоингибиторы, но не урикозурические средства.

4. Следует поддерживать суточный диурез около 2 л (потребление 2.5 л жидкости в сутки), назначать средства, повышающие рН мочи (*натрия гидрокарбонат, уралит, магурлит, солуран*).
5. Целесообразно в первые дни лечения проводить профилактику суставных кризов *колхицином* (1 мг в сутки) или *индометацином* (75 мг в сутки).

2.5.3. Дифференцированное применение антиподагрических средств

Антиподагрические средства делятся на три группы:

1. *Урикодепрессивные средства* (уменьшают синтез мочевой кислоты путем ингибирования фермента ксантиноксидазы).
2. *Урикозурические средства* (повышают экскрецию мочевой кислоты путем уменьшения реабсорбции уратов и увеличения секреции их в почках).
3. *Средства смешанного действия* (сочетают урикодепрессивный и урикозурический эффекты).

Перед назначением антиподагрических средств целесообразно установить тип нарушения пуринового обмена (метаболический, почечный, смешанный). Типы нарушения пуринового обмена приведены в табл. 10.

При смешанном типе подагры сочетаются оба патогенетических механизма и этот тип клинически протекает наиболее тяжело.

Для дифференциации типа гиперурикемии, т.е. выяснения того, чем она может быть вызвана (пониженным выделением уратов почками или их повышенным образованием в организме), рекомендуется следующий тест (В. А. Насонова, Я. А. Сигидин, 1985).

Пациента переводят на семидневную диету с ограничением пуринов и полным запрещением алкоголя. В суточных количествах мочи, собранных отдельно за шестые и седьмые сутки, определяется содержание мочевой кислоты и таким образом устанавливается ее среднее выведение за сутки. Ориентировочно считается, что при выведении за 24 ч 600 мг (3.6 ммоль) или более мочевой кислоты подагра развивается за счет гиперпродукции уратов, а при выведении 300 мг (1.8 ммоль) и менее — вследствие их недостаточной экскреции почками.

Больным с гипокскреторной подагрой следует назначать урикозурические препараты, а при гиперпродукционной подагре назначаются антагонисты синтеза пуринов.

У лиц с нормальным выделением мочевой кислоты (1.8-3.6 ммоль или 300-600 мг за сутки) подагра может развиваться за счет сочетания гиперпродукции и гипокскреции уратов. В этом случае рекомендуют назначать урикозурические средства, если суточное

выделение мочевой кислоты менее 450 мг (2.7 ммоль), и ингибиторы, если оно составляет 450 мг (2.7 ммоль) и более.

Табл. 10. Типы нарушения пуринового обмена

Признак	Метаболический тип (гиперпродукционная подагра)	Почечный тип (гипокскреторная подагра)
Основной патогенетический механизм	Повышенная продукция мочевой кислоты в организме	Недостаточное выделение мочевой кислоты с мочой
Частота	Встречается часто	Встречается редко
Выделение мочевой кислоты с мочой	Высокая урикозурия (более 3.6 ммоль в сутки)	Ниже нормы (менее 1.8 ммоль в сутки)
Уровень мочевой кислоты в крови	Наиболее высокий (может достигать до 0.8-0.9 ммоль/л)	Умеренное повышение
Клиренс мочевой кислоты	Нормальный	Снижен (3.0-3.5 мл в минуту)
Риск преципитации уратов в собирательных трубках	Высокий	Небольшой
Особенности лечения	Показаны урикодепрессанты	Показаны урикозурические средства

2.5.4. Урикодепрессивные средства

Аллопуринол (гидроксипиразолопиримидин, милуриг) — ингибирует фермент ксантиноксидазу, в результате чего нарушается превращение гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту, содержание ее в крови снижается, одновременно снижается урикозурия, поэтому нет риска образования уратных камней в мочевых путях. Препарат можно применять и при наличии почечной патологии (но без выраженной почечной недостаточности). Метаболит аллопуринола оксипуринол тоже ингибирует ксантиноксидазу (рис. 1).

Показания к назначению аллопуринола (К. Кинев, 1980):

- первичная или вторичная подагра, связанная с заболеваниями крови или их лечением;
- лечение первичной или вторичной гиперурикемической нефропатии с признаками подагры или без них;
- лечение больных с рецидивирующими уратными камнями в почках;

- профилактика уратных отложений, уролитиаза или гиперурикемической нефропатии у больных лейкоемией, лимфомой и злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапевтические средства, способствующие возникновению гиперурикемии;
- подагра с хронической артропатией и крупными узлами, при которой уменьшение узлов сопровождается стиханием болей и улучшением движений в суставах.

Аллопуринол выпускается в таблетках по 0.1 и 0.3 г.

Методика лечения аллопуринолом: суточная доза аллопуринола зависит от тяжести подагры и уровня мочевой кислоты в крови.

Начальная доза препарата составляет 100 мг в сутки, затем ежедневно суточную дозу увеличивают на 100 мг и доводят до 200-300 мг при легких формах заболевания и до 400-800 мг при формах средней тяжести и тяжелых.

Уровень мочевой кислоты в крови начинает снижаться на 2-3-й день и достигает нормальных цифр на 7-10-й день (К. Кинев, 1980). По мере снижения урикемии снижается дозировка аллопуринола, стойкая и полная нормализация урикемии обычно наступает через 4-6 месяцев, после чего назначается поддерживающая доза 100 мг в сутки.

Урежение и уменьшение интенсивности приступов, размягчение и рассасывание тофусов наблюдается через 6-12 месяцев непрерывного лечения аллопуринолом. После продолжительного лечения могут полностью исчезнуть и хронические суставные проявления. Лечение аллопуринолом продолжается многие годы, практически непрерывно (при нормальном уровне мочевой кислоты в крови возможны небольшие перерывы на 2-3 недели).

Заметного влияния на подагрическую нефропатию препарат не оказывает. При недостаточности функции почек доза аллопуринола определяется в соответствии с величиной клиренса креатина: при значениях клиренса более 10 мл в минуту достаточно 200 мг в сутки, при величине клиренса менее 10 мл в минуту суточная доза не должна превышать 100 мг. Применение более высоких доз может привести к усугублению ХПН. Это связано с тем, что аллопуринол блокирует пуриновый распад до ксантина, уро-

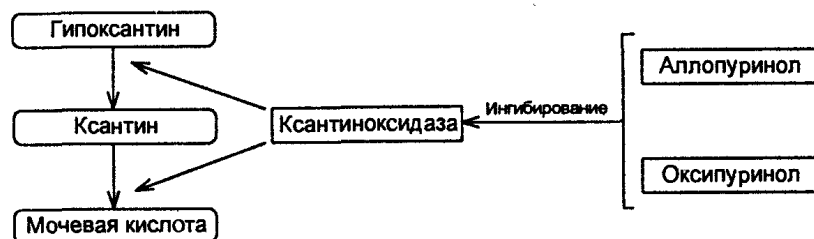


Рис. 1. Механизм действия аллопуринола.

вень последнего в крови и в моче возрастает многократно, а ксантинемия и ксантинурия могут оказать вредное воздействие на почки.

Нецелесообразно проводить комбинированное лечение подагры аллопуринолом в сочетании с урикоэлиминаторами, так как при этом снижается действие аллопуринола. Это объясняется тем, что при комбинированной терапии ускоряется элиминация оксипуринола — метаболита аллопуринола и понижается ингибирование ксантиноксидазы.

Переносимость аллопуринола хорошая, в редких случаях возможны побочные явления: аллергические реакции (зуд, кожные высыпания, аллергический отек Квинке, васкулит), небольшие диспептические явления, повышение температуры тела.

В начале лечения аллопуринолом возможно появление суставных кризов в связи с мобилизацией уратов из тканей и кристаллизацией их из-за колебаний урикемии. Для профилактики суставных кризов в течение первых 10 дней лечения аллопуринолом назначают колхицин в суточной дозе 1-1.5 мг (2-3 раза по 0.5 мг) и отменяют его лишь после нормализации уровня мочевой кислоты в крови. При отсутствии колхицина можно применять НПВС.

Во время лечения аллопуринолом необходимо обеспечивать диурез в пределах 2 л и слабощелочную реакцию мочи, чтобы избежать образования ксантиновых камней (при ощелачивании мочи гипоксантин и ксантин сохраняются в растворенном состоянии).

Противопоказания к применению аллопуринола: выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с гиперурикемией).

Тиопуринол — производное аллопуринола в таблетках по 0.1 г. Препарат угнетает синтез мочевой кислоты, ингибирует глутаминфосфорибозилтрансферазу, так же активен, как аллопуринол, но гораздо лучше переносится больными. Применяется в суточной дозе 300-400 мг.

Гепатокаталаза — препарат говяжьей печени, уменьшает синтез эндогенной мочевой кислоты и увеличивает ее распад. Препарат менее эффективен, чем аллопуринол. Его вводят внутримышечно 2-3 раза в неделю по 10,000-25,000 ЕД.

Оротовая кислота — менее активный препарат, чем аллопуринол, уменьшает синтез мочевой кислоты в самом начале пуринового цикла путем связывания фосфорибозолпирофосфата, одновременно усиливается урикозурия. Оротовая кислота применяется в виде гранул с сахаром, в 1 чайной ложке содержится 1.5 г. Препарат назначается 3 раза в день до еды по 1 чайной ложке в течение 20 дней. После 20-дневного перерыва курс лечения повторяют. Имеется также препарат в виде таблеток. Оротовую кислоту больные переносят хорошо, однако действие препарата слабое. Кроме способности снижать содержание в крови мочевой кислоты, оротовая кислота снижает также уровень холестерина в крови.

Оротовая кислота назначается в тех случаях, когда имеются противопоказания к приему аллопуринола или больные плохо его переносят.

2.5.5. Урикозурические средства

Урикозурические средства обладают свойством снижать канальцевую реабсорбцию уратов, в результате чего повышается выделение мочевой кислоты почками.

Показания к назначению урикоэлиминаторов:

- почечный (гипоэскреторный) тип подагры при отсутствии выраженной подагрической нефропатии;
- смешанный тип подагры при суточной экскреции мочевой кислоты менее 2.7 ммоль (менее 450 мг);
- непереносимость аллопуринола.

При лечении урикозурическими средствами необходимо принимать во внимание следующее. Основным способом усиления выделения уратов почками является увеличение диуреза. При большом диурезе концентрация уратов в моче снижается и уменьшается их склонность к кристаллизации. Увеличивается также минутный диурез, что способствует росту клиренса уратов. Кроме того, для усиленного выделения уратов необходимо производить ощелачивание мочи (например, путем ежедневного приема утром 1 чайной ложки натрия гидрокарбоната).

Таким образом, для усиления выведения уратов из организма необходимо принимать достаточное количество жидкости (не менее 2-2.5 л в сутки) и производить ощелачивание мочи с помощью натрия гидрокарбоната, щелочных минеральных вод.

Салицилаты — обладают урикозурическим эффектом, если их применять в суточной дозе 5-10 г. В небольших дозах салицилаты, наоборот, снижают уровень мочевой кислоты в моче и повышают ее уровень в крови. Однако необходимость длительного приема и выраженность побочных действий (в частности, гастропатии) ограничивают использование этих препаратов для лечения подагры.

Бенемид (пробенецид) — производное бензойной кислоты. Вначале назначается в дозе 0.5 г 2 раза в день, в дальнейшем, в зависимости от величины гиперурикемии, можно повысить дозу, но не более чем до 2 г в сутки. Наиболее часто применяется суточная доза 1-2 г. Суточная доза 1 г усиливает экскрецию мочевой кислоты с мочой в среднем на 50% и таким образом снижает урикемию. Препарат следует применять длительно, в течение ряда лет.

В начале лечения возрастает риск суставных кризов, поэтому в целях профилактики необходимо одновременно назначать колхицин (2-3 раза в день по 0.5 мг). Можно применять комбинированный препарат *колбенид*, содержащий 0.5 г бенемида и 0.5 мг колхицина в одной таблетке.

Действие бенемида блокируется салицилатами, поэтому их не назначают одновременно. Но целесообразно комбинированное применение бенемида и фенилбутазона (бутадиона).

Бенемид хорошо переносится, но в отдельных случаях возможны диспептические явления, аллергические реакции (кожные реакции, зуд, лихорадка).

Продолжительное лечение бенемидом не рекомендуется при умеренной и преходящей гиперурикемии, сниженной клубочковой фильтрации (менее 30 мл в минуту), часто повторяющихся суставных кризах.

Бенемид противопоказан при ХПН, беременности, гиперурикозурии (800-1000 мг в сутки).

Антуран (сулфинпиразон) — является одним из метаболитов бутадиона, выпускается в таблетках по 0.1 г, назначается внутрь в суточной дозе 0.3-0.4 г (в 2-4 приема) после еды, желательно запивать молоком. Урикозурическое действие продолжается около 8 ч. Салицилаты ослабляют действие антурана. Препарат переносится хорошо, но возможно обострение болезней желудка и двенадцатиперстной кишки.

Антуран обладает также антиагрегационным эффектом, если принимать его по 0.2 г 4 раза в день.

При лечении антураном необходимо принимать не менее 2-2.5 л щелочной жидкости в сутки.

Противопоказания к применению антурана: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперчувствительность к производным пиразолона, тяжелые поражения печени и почек.

Этамид — диэтиламид пара-сульфобензойной кислоты, тормозит реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах, способствует выведению ее с мочой и уменьшению содержания ее в крови.

Препарат назначают по 0.35 г 4 раза в день после еды в течение 10-12 дней. После 5-7-дневного перерыва проводят второй курс продолжительностью 7-10 дней. Лечение повторяется 3-4 раза в год. Переносимость препарата хорошая. В отдельных случаях возможны диспептические явления, преходящая дизурия.

Бензобромарон (дезурик) — оказывает сильное урикозурическое действие, обусловленное торможением всасывания мочевой кислоты в проксимальных почечных канальцах. Кроме того, препарат ингибирует ферменты, участвующие в синтезе пуринов. Под влиянием бензобромарона усиливается также выделение мочевой кислоты через кишечник.

Препарат выпускается в таблетках по 0.1 г, назначается во время еды, начиная с 0.05 г (1/2 таблетки) 1 раз в день, при недостаточном снижении содержания уратов в крови — по 1 таблетке в день.

Переносимость бензобромарона хорошая, в отдельных случаях возможны диспептические явления, кожные аллергические ре-

акции; диарея. В первые дни лечения могут усилиться боли в суставах, в этих случаях надо принимать НПВС.

При лечении бензобромароном необходимо выпивать не менее 2 л щелочной жидкости в день для предупреждения отложения конкрементов в мочевых путях.

Противопоказаниями к применению бензобромарона являются тяжелые поражения печени и почек.

Хипурик — микронизированный бензобромарон в таблетках по 0.8 г. Лечение проводится так же, как бензобромароном.

Уродан — смесь следующего состава: пиперазина фосфата — 2.5 части, гексаметилентетрамина — 8 частей, натрия бензоата — 2 части, лития бензоата — 2 части, натрия фосфата (двузамещенного) — 10 частей, натрия гидрокарбоната — 37.5 части, кислоты виннокаменной — 35.6 части, сахара — 1.9 части.

Препарат выпускается в виде гранул белого цвета, легко растворяется в воде с выделением углекислого газа.

Уродан сдвигает рН мочи в щелочную сторону. Наличие в уродане пиперазина фосфата и лития бензоата способствует образованию относительно легко растворимой соли мочевой кислоты и выделению ее с мочой.

Уродан назначается внутрь перед едой по 1 чайной ложке в 1/2 стакана воды 3-4 раза в день. Лечение проводится 30-40 дней. При необходимости курс повторяют. Переносимость препарата хорошая.

Кетазон — производное фенилбутазона, увеличивает урикозурию и обладает противовоспалительным действием. Назначается по 1-2 таблетки (0.25-0.5 г) г, в дальнейшем доза может быть увеличена до 3-4 таблеток в день, после снижения уровня урикемии можно перейти на поддерживающую дозу — 1 таблетка в день.

2.5.6. Антиподагрические средства смешанного действия

Алломарон — комбинированный препарат, содержащий 100 мг аллопуринола и 20 мг бензобромарона; сочетает действие обоих антиподагрических средств: ингибирует синтез мочевой кислоты и увеличивает экскрецию ее с мочой. Сочетание в алломароне двух препаратов — урикодепрессанта и урикоэлиминатора позволяет уменьшить риск побочного действия аллопуринола и исключить риск образования камней в почках.

Алломарон эффективно снижает синтез мочевой кислоты, благодаря этому экскреция ее при лечении алломароном остается в пределах нормы (несмотря на использование в препарате бензобромарона). В связи с этим не требуется соблюдения мер предосторожности (обильное питье, подщелачивание мочи), необходимых при проведении терапии урикозурическими средствами для предупреждения образования камней.

По эффективности 1 таблетка алломарона соответствует 300 мг аллопуринола. Обычная доза алломарона — 1 таблетка в сутки.

При выраженной урикемии дозу повышают до 2-3 таблеток в день. Больным с нефролитиазом в течение первых 10-14 дней лечения алломароном следует рекомендовать обильное питье и подщелачивание мочи.

Применение алломарона позволяет добиться большего снижения уровня мочевой кислоты, чем монотерапия аллопуринолом (100 мг в сутки) или бензобромароном (20 мг в сутки). Алломарон в дозе 1-3 таблетки в сутки обеспечивает нормализацию урикемии в течение 3-4 недель у большинства больных подагрой и гиперурикемией. Лечение длится 3-6 месяцев и дольше.

Алломарон используют при гиперурикемии любого происхождения и подагре для предупреждения рецидивов артрита, поражения почек и образования тофусов.

Противопоказания к назначению алломарона: беременность, лактация, повышенная чувствительность к препарату, возраст до 14 лет, ХПН. В последнем случае можно использовать только аллопуринол.

Алломарон хорошо переносится. В редких случаях он вызывает аллергические реакции, диспептические нарушения, снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов в крови. Мобилизация мочевой кислоты из тофусов в начале лечения иногда сопровождается усилением боли в суставах. В таких случаях применяют колхицин или индометацин.

2.5.7. Взаимодействие различных антиподагрических средств

Салицилаты и бенемид. Салицилаты снижают или даже полностью блокируют урикозурическое действие бенемиды.

Салицилаты и антуран. Салицилаты уменьшают повышенный антураном клиренс мочевой кислоты. С другой стороны, антуран блокирует урикозурическое действие салицилатов. Отмечено конкурентное действие в отношении связывания с белками сыворотки и транспорта уратов в почках. Эти два препарата усиливают действие друг друга в отношении канальцевой секреции, однако салицилаты блокируют ингибирующее действие на обратную реабсорбцию.

Антуран и бенемид. Сочетание этих препаратов положительно влияет на урикозурию, суммарный эффект более значителен, чем при изолированном применении препаратов.

Бенемид, антуран и мочегонные средства. Гипотиазид, этакриновая кислота, фуросемид усиливают урикемию за счет уменьшения объема экстрацеллюлярной жидкости. Кроме того, под влиянием этих препаратов снижается элиминация уратов. Это связано с высвобождением ангиотензина и нарушением почечного кровотока, что блокирует канальцевую секрецию мочевой кислоты. Гиперурикемия при продолжительном лечении мочегонными средствами обусловлена как стимулированием обратной реабсорбции, так и угнетением канальцевой секреции.

В связи с вышеизложенным при лечении диуретиками на фоне гиперурикемии целесообразно назначать бенемид и антуран.

Бенемид и аллопуринол. Аллопуринол замедляет метаболизм бенемида и удлиняет его действие, усиливая тем самым суммарный эффект.

2.5.8. Рекомендации по выбору и рациональному применению антиподагрических средств

В. А. Насонова указывает, что при выработке схемы лечения и выборе медикаментозных средств следует учитывать: тяжесть течения, величину и тип гиперурикемии, состояние внутренних органов, наличие аллергии, индивидуальную реактивность больного.

При легком течении подагры (редкие, не очень тяжелые суставные кризы, возникающие 1-2 раза в год; отсутствие тофусов и нефропатии) и невысокой гиперурикемии (не выше 0.47-0.5 ммоль/л) назначают диету № 6, обильное питье щелочных минеральных вод (до 2 л в сутки). Периодически курсами можно назначать менее активные антиподагрические средства — оротовую кислоту, этамид, которые хорошо переносятся больными.

При среднетяжелом и тяжелом течении подагры и более высоких цифрах гиперурикемии наряду с диетой необходимо непрерывно применять активные антиподагрические средства.

При метаболическом типе гиперурикемии с высоким уровнем мочевой кислоты в крови при хорошем ее выделении и хорошем клиренсе больному при длительной терапии назначаются урикодепрессанты (аллопуринол, милурит, тиопуринол, алломарон). Антуран, бенемид и другие урикозурические средства в этом случае не показаны.

Урикозурические средства назначают при почечном типе гиперурикемии с недостаточным выведением мочевой кислоты с мочой — менее чем 3.5 ммоль в сутки, но только больным, у которых отсутствуют ХПН, почечнокаменная болезнь, заболевания печени, ЖКТ. При наличии этой патологии применяют только урикодепрессанты (аллопуринол).

При смешанном типе гиперурикемии (высокая гиперурикемия и снижение выделения мочевой кислоты почками — менее 3.56 ммоль в сутки) целесообразно лечение алломароном или комбинацией урикодепрессантов и урикоэлиминаторов, дозы которых подбирают индивидуально в зависимости от уровня мочевой кислоты в крови и в суточной моче (табл. 11).

Табл. 11. Дифференцированная терапия нарушений пуринового обмена в зависимости от клинических проявлений (Н. А. Мухин, 1994)

Стадия	Клинические синдромы	Диагностические критерии	Лечение
Гиперурикозурическая	Острая мочекислая нефропатия	Суточная почечная экскреция мочевой кислоты более 700 мг; эпизоды бурой мочи; олигурия; анурия; диурия; ураты в осадке мочи; преходящая гиперурикемия; азотемия	Оральная гидратация в сочетании с натрием гидрокарбонатом; фуросемид 40-80 мг однократно; аллопуринол; гемодиализ
	Нефролитиаз	Почечные колики; бессимптомные почечные камни (по данным УЗИ почек)	Аллопуринол; обеспечение диуреза более 1500 мл в сутки; урологическое вмешательство
	Бессимптомная гиперурикозурия	Суточная почечная экскреция мочевой кислоты более 700 мг; наследственная отягощенность	Обеспечение диуреза более 1500 мл в сутки; диета
Гиперурикемическая	Интерстициальный уратный нефрит	Гиперурикемия более 7 мг% (0.42 ммоль/л); минимальный мочевой синдром; артериальная гипертензия; нарушения липидного, углеводного обмена	Аллопуринол
	Иммунный гломерулонефрит	Данные биопсии почки	Аллопуринол
	Нефросклероз	Изостенурия; несоответствующее уровню креатинина повышение уровня мочевой кислоты	Аллопуринол (малые дозы)
	Рецидивирующие острые артриты	Асимметричное уменьшение размера почек; кисты (по данным УЗИ почек); типичная клиника артритов; проба с колхицином	Колхицин, НПВС
	Тофусы	Поляризационная микроскопия со-держимого тофуса	Аллопуринол

Антиподагрические средства принимают в течение года, после чего можно сделать перерыв на 2 месяца (при нормальном содержании мочевой кислоты в крови).

После нормализации содержания мочевой кислоты в крови продолжается лечение диетой, снижают дозы антиподагрических средств; если был использован урикоэлиминатор, его заменяют урикоингибитором, дозировка которого зависит от лабораторных показателей (К. Кинев, 1980).

При возникновении суставного криза во время лечения средствами, снижающими уровень мочевой кислоты в крови, криз купируют колхицином или другими противовоспалительными средствами, не отменяя основного средства.

При хронической подагре, протекающей с частыми и тяжелыми кризами, проводят длительное лечение колхицином.

2.6. Физиотерапевтическое лечение

Физиобальнеопроцедуры используются при лечении подагры обычно в сочетании с диетической и медикаментозной терапией, особенно при хроническом подагрическом полиартрите, а также при наличии остаточных воспалительных изменений в суставах.

Физиотерапевтическое лечение оказывает положительное влияние на синовиальную оболочку суставов, способствуют также выведению мочекислых солей в связи с повышением функциональных возможностей почек. Физиопроцедуры обладают рассасывающим и противовоспалительным действием, способствуют уменьшению или исчезновению тофусов, снижению частоты, длительности и выраженности подагрических приступов. Физиотерапевтические методы лечения больных подагрой чаще используются в стадии ремиссии или неполной ремиссии.

2.6.1. Физиотерапевтическое лечение в остром периоде подагры

В остром периоде подагры используются лишь следующие процедуры.

Ультрафиолетовое облучение сустава в эритемной дозе, начатое в максимально ранние сроки, до появления припухлости и покраснения сустава, позволяет иногда оборвать начинающийся приступ.

Электрическое поле УВЧ (чем приступ тяжелее, тем меньше должны быть мощность и продолжительность воздействия).

Импульсные токи по методике электросна.

Калий-литиевый электрофорез на пораженный сустав.

Аппликации димексида на пораженный сустав. Димексид (диметилсульфоксид) обладает противовоспалительным и обезболивающим действием. Применяют 50% раствор димексида в дистиллированной воде в чистом виде или в сочетании с 0.5 г анальгина или 2.5 г салицилата натрия на одну аппликацию. Перед на-

чалом лечения всем больным проводят *пробу* на толерантность к димексиду.

Ватным тампоном, смоченным в 50% димексиде, смазывают тыльную поверхность кисти. Переносимость считается хорошей, если нет зуда, покалывания, значительного покраснения кожи. Лечение начинают через 24 ч после пробы, так как возможна поздняя аллергическая реакция.

Курс лечения состоит из 10-15 процедур, которые проводятся 1 раз в течение 30-40 мин. Аппликации димексида можно применять в остром периоде подагры и при обострении хронического полиартрита.

2.6.2. Физиотерапевтическое лечение в межприступном периоде подагры

Ультразвуковое воздействие на пораженные суставы способствует раздроблению и уменьшению кристаллов урата натрия, повышает фагоцитоз, оказывает болеутоляющее и противовоспалительное действие. Курс лечения — 6-8 процедур.

Фонофорез с гидрокортизоном оказывает более выраженное действие, чем ультразвук. Кроме того, поступивший с помощью процедуры гидрокортизон в связи с иммуносупрессивным действием способствует ослаблению воспалительного процесса, усилению местного крово- и лимфообращения, ускорению выведения кристаллов уратов из пораженных тканей. Фонофорез гидрокортизона способствует также повышению функции почек, удалению уратов из организма и снижению их уровня в крови. Курс лечения — 6-8 процедур.

Теплолечение (аппликации грязи, парафина, озокерита, сочетание грязевых аппликаций с индуктотермией) способствует значительному улучшению функции суставов, уменьшает боли и воспалительные процессы в околосуставных тканях, снижает в них содержание уратов.

Теплолечение особенно эффективно при сочетании хронического подагрического полиартрита с остеоартрозом, при деформациях суставов. Курс лечения — 6-8 процедур.

2.6.3. Бальнеотерапия

Бальнеотерапия больных подагрой проводится в межприступном периоде. Бальнеопроцедуры способствуют улучшению системы микроциркуляции, оказывают урикозурическое действие, улучшают трофику тканей и синовиальной оболочки, улучшают кровоснабжение в тканях пораженных суставов.

Это в свою очередь способствует удалению солей мочевой кислоты из синовиальных оболочек и тканевых депо. Под влиянием бальнеолечения уменьшаются воспалительные явления в суставах, снижается активность лизосомальных ферментов, повышаются

функциональные возможности печени и почек, улучшаются показатели пуринового и липидного обменов.

Радоновые ванны. Основным действующим фактором при приеме радоновых ванн является альфа-излучение. Радон проникает в организм через кожу и легкие, что обуславливает внутреннее облучение организма. На коже больного осаждаются продукты распада радона, образуется активный налет, осуществляющий наружное облучение кожи. Радоновые ванны нормализуют обмен мочевой кислоты, улучшают функцию печени, благоприятно влияют на липидный обмен, нормализуют АД, улучшают кровообращение в тканях пораженных суставов. Радоновые ванны оказывают анальгезирующее, седативное, противовоспалительное действие.

Радоновые ванны назначаются с концентрацией радона 1.5 кБк/л, температурой 36-37 °С, продолжительностью 10-15 мин два дня подряд с последующим днем перерыва или три дня подряд, 4 или 5 ванн в неделю, курс лечения — 12-14 ванн.

Сероводородные ванны. Специфическое действие этих ванн обусловлено сероводородом, поступающим, главным образом, через кожу. Сероводород положительно влияет на печень, что отражается на состоянии пуринового и других видов обмена.

Сероводородные ванны усиливают микроциркуляцию, трофические процессы в тканях суставов, улучшают питание хряща, снижают уровень мочевой кислоты в крови, оказывают урикозурическое действие.

Назначают сероводородные ванны с концентрацией 50-100 мг/л, температурой 36-37 °С, продолжительностью 10-15 мин, два дня подряд с последующим днем перерыва, курс лечения — 10-12 процедур.

Противопоказаниями к сероводородным ваннам являются: острый приступ подагры и фаза неполной ремиссии, нарушения функции почек, печени, хронический гепатит, желчнокаменная и мочекаменная болезнь.

Йодобромные хлоридно-натриевые ванны. Оказывают воздействие на организм через рецепторы кожи. Микроэлементы йод и бром, образуя депо в коже, частично проникают в гуморальную среду организма. Входя в состав различных ферментных систем, они влияют на обменные процессы. Натрия хлорид, являющийся основным минеральным компонентом йодобромных хлоридно-натриевых ванн, способствует проникновению йода и брома внутрь организма.

Йодобромные ванны положительно влияют на нервную, сердечно-сосудистую, симпатoadреналовую и гипофизарно-надпочечниковую системы, стабилизируют мембраны гепатоцитов, улучшают функцию почек, увеличивают экскрецию уратов, снижают уровень уратов в крови, нормализуют показатели липидного обмена.

Противовоспалительное, антитоксическое, бактерицидное действие йодобромных ванн позволяет применять их больным подагрой с наличием свищей в тофусах, способствуя их быстрому очищению и рубцеванию.

Йодобромные ванны хорошо переносятся больными, у них быстро стихают боли, уменьшаются тофусы, снижаются признаки воспалительных явлений.

Йодобромные ванны показаны больным подагрой в фазе ремиссии, а также при сочетании подагры с гипертонической болезнью I-II ст., ожирением, мочекаменной болезнью, ИБС не выше II функционального класса без нарушения сердечного ритма.

Йодобромные ванны назначаются с содержанием натрия хлорида 20 г/л, йода — 10 г/л, брома — 25 г/л, температура ванны — 37 °С, продолжительность процедуры — 10-15 мин, два дня подряд с последующим днем перерыва. При хорошей переносимости ванн больным применяют 5 ванн в неделю, на курс лечения 10-12 ванн.

Методика приготовления искусственных йодобромных ванн: в 1 л воды растворяют 250 г калия бромид и 100 г натрия йодида, наливают раствор в темную склянку. На ванну 200 л добавляют 4 кг соли (морской, поваренной), тщательно растворяют ее, затем из склянки в ванну добавляют 100 мл приготовленного раствора.

Йодобромные ванны в комплексе с фонофорезом гидрокортизона применяются для лечения подагры в фазе неполной ремиссии, фонофорез гидрокортизона в этом случае уменьшает риск обострения в ходе лечения, снижает активность воспаления и улучшает функциональное состояние суставов.

Методика комплексного лечения с применением фонофореза гидрокортизона (на пораженные суставы) и йодобромных хлоридных натриевых ванн: фонофорез гидрокортизона (аппарат УЗТ-1) частотой 880 кГц назначают на область пораженных суставов в непрерывном режиме интенсивностью 0.4-0.7 Вт/см² (лабильная методика) по 5 мин на каждое поле (не более двух суставов в день), ежедневно, курс лечения — 12 процедур.

Процедуры фонофореза гидрокортизона назначают преимущественно в утренние часы, через 3-5 ч (чаще во второй половине дня) — йодобромные ванны по вышеописанной методике.

Эта методика комплексного лечения применяется также при сопутствующих подагре ожирении, остеохондрозе позвоночника, мочекаменной болезни.

2.7. Фитотерапия

2.7.1. Фитобальнеотерапия

Для лечения хронического подагрического полиартрита можно рекомендовать фитобальнеотерапию.

Ванны с лекарственными растениями обладают противовоспалительным эффектом, способствуют выделению уратов из организма, уменьшают суставные боли.

Рекомендуются следующие сборы для ванн (Е. А. Ладынина, Р. С. Морозова):

Сбор № 1

Цветки бузины черной	3 ч.
Лист крапивы двудомной	2 ч.
Цветки пижмы	4 ч.
Лист смородины черной	3 ч.
Трава хвоща полевого	4 ч.
Трава череды трехраздельной	5 ч.

Сбор № 2

Трава донника лекарственного	4 ч.
Корень лопуха	4 ч.
Корневище пырея ползучего	4 ч.
Почки сосны	2 ч.
Соплодия хмеля	5 ч.
Лист эвкалипта	1 ч.

Сбор № 3

Побеги багульника болотного	5 ч.
Трава душицы обыкновенной	2 ч.
Побеги и плоды можжевельника	2 ч.
Трава фиалки трехцветной	3 ч.
Трава чабреца	4 ч.

Любой из названных сборов готовят следующим образом. 4 столовые ложки сбора заливают 1 л воды, доводят до кипения, настаивают около 30-40 мин, процеживают и выливают в ванну.

Ванны (температура воды 37-40 °С) принимают ежедневно или через день. Курс лечения — 10-15 ванн. Через 2-3 месяца курс лечения повторяется.

2.7.2. Местная фитотерапия

К больным суставам прикладывают горячие подушечки с парами из травы донника, ромашки, бузины черной, хмеля (в смеси или каждое растение в отдельности). Для этого траву с небольшим количеством воды нагревают почти до кипения, наполняют этой смесью льняные мешочки и прикладывают к больному суставу на 15-20 мин ежедневно в течение 10-15 дней.

В народной медицине пораженные суставы рекомендуют растирать также спиртовыми настойками (багульника, донника, корня лопуха, хмеля, чабреца). Для приготовления настойки стеклянную посуду (объемом 0.5 л) заполняют свежей мелко нарезанной

травой, заливают доверху спиртом, настаивают в течение 1 недели в темном месте. Затем процеживают и используют для растирания.

Уменьшают боль и способствуют стиханию воспалительного процесса компрессы из эвкалиптового масла, а также компрессы с мазями из травы донника, хмеля или зверобоя. Мазь готовится следующим образом. Две столовые ложки свежесушенных и истолченных в порошок частей растения (цветки донника, шишки хмеля или цветки зверобоя) смешивают с 50 г вазелина и тщательно растирают. Полученную таким образом мазь хранят в темном прохладном месте.

Для компрессов также используют свеженатертую кашицу из черной редьки. Летом можно обертывать больной сустав на ночь листьями лопуха, весной — листьями мать-и-мачехи.

2.7.3. Прием лекарственных растений внутрь

Фитотерапия применяется в комплексе с диетой, лекарственными противоподагрическими средствами и способствует нормализации обмена мочевой кислоты.

При подагре применяют настой листьев брусники (Inf. Fol. Vitisidaceae 20.0 : 200.0) по 1 столовой ложке 3-4 раза в день. Можно рекомендовать также следующий сбор, способствующий выведению из организма мочевой кислоты:

Трава зверобоя	1 ч.
Цветки ромашки	1 ч.
Липовый цвет	1 ч.
Цветки бузины черной	1 ч.

20 г смеси названных трав заливают 2 стаканами кипятка, настаивают 30-40 мин, процеживают и выпивают в течение дня (по 1/2 стакана 4 раза в день).

С. Я. Соколов и И. П. Замотаев (1984) рекомендуют при остром приступе подагрического артрита сбор, обладающий противовоспалительным, анальгетическим и мочегонным действием:

Цветки василька	5 г
Цветки календулы	5 г
Цветки пиона	5 г
Плоды можжевельника	5 г
Кора крушины	5 г
Цветки бузины черной	10 г
Листья крапивы	10 г
Трава хвоща полевого	20 г
Листья березы	20 г

Способ приготовления: сырье тщательно перемешать, залить 1 л кипятка, настаивать в термосе в течение 3-4 ч, процедить. Принимать по 1 стакану настоя каждые 2 ч.

2.8. Санаторно-курортное лечение

Лечение в санаториях и на курортах назначается больным подагрой в фазе ремиссии с сохраненной функциональной способностью суставов.

Основными лечебными факторами являются бальнеотерапия, грязелечение, питье щелочных минеральных вод, лечебное питание.

Наиболее известными курортами являются Ессентуки, Сочи, Пятигорск, Цхалтубо и др.

Из курортов и санаториев республики Беларусь могут быть рекомендованы: санаторий “Бобруйск” (Могилевская область), санаторий “Рассвет” (Минская область), санаторий “Радон” (Гродненская область), курорты “Ждановичи”, “Нарочь” (Минская область), курорт “Приднепровский” (Гомельская область), санаторий “Ченки” (Гомельская область).

Физиобальнеотерапия в санаториях и на курортах проводится на фоне продолжающегося лечения антиподагрическими лекарственными средствами.

2.9. Хирургическое лечение

При крупных тофусах и массивной инфильтрации околосуставных тканей, особенно при изъязвлении тканей и наличии свищей, рекомендуется удаление уратных отложений хирургическим путем, так как они не рассасываются при применении антиподагрических средств и могут значительно ограничивать функцию сустава. При наличии значительных разрушений хряща и эпифизов, инвалидизирующих больного, производятся восстановительные хирургические операции (артропластика и др.).

3. Диспансеризация

Больные подагрой нуждаются в длительном диспансерном наблюдении, которое осуществляют ревматолог и терапевт.

При легком течении заболевания обследование больных и назначение комплексной терапии проводится в поликлинике, при течении средней тяжести и тяжелом — в условиях стационара.

Периодичность врачебных осмотров, лабораторного и рентгенологического контроля следующая.

При легком течении заболевания больной осматривается ревматологом и терапевтом 2 раза в год, с такой же частотой проводится общий анализ крови, мочи, анализ мочи по Нечипоренко, определение в крови уровня мочевой кислоты, креатинина.

При среднетяжелом и тяжелом течении осмотры ревматологом и терапевтом проводятся 1 раз в 3 месяца, с такой же частотой проводятся и вышеперечисленные исследования.

Рентгенография суставов и ультразвуковое исследование почек выполняются 1 раз в год.

Комплекс оздоровительных мероприятий при диспансерном наблюдении включает:

- рациональное питание (стол № 6, низкая калорийность, ограничение мясных и рыбных продуктов, животных жиров, легко всасывающихся углеводов, исключение алкоголя);
- медикаментозное лечение: антиподагрические средства, НПВС;
- физиотерапию;
- курортное лечение с использованием сернистых и радоновых ванн, грязей;
- по показаниям — стационарное лечение.

4. Профилактика

Профилактика показана лицам с отягощенной по подагре наследственностью, особенно при сочетании с почечной патологией, артериальной гипертензией, ожирением.

Профилактические мероприятия включают устранение или ослабление влияния факторов, способствующих гиперурикемии — приема диуретиков (фуросемида, гипотиазида, урегита), свинца, лечебного голодания, алкоголя, переедания, избытка в пище жира, пуриновых соединений.

При повышенном содержании в крови мочевой кислоты назначается диета с ограничением жиров и пуринов. При гиперурикемии более 0.53 ммоль/л и особенно при развитии почечнокаменной болезни (еще до подагрического приступа) необходимо длительное применение аллопуринола.

С профилактической целью рекомендуются также занятия физкультурой, бег, пешеходные прогулки, что увеличивает выведение из организма мочевой кислоты.

Лечение болезни Рейтера

Болезнь Рейтера — заболевание, характеризующееся сочетанием поражения мочеполовых органов обычно в форме негонорейного (неспецифического) уретрита, простатита у мужчин (цервицита, аднексита, уретрита у женщин), поражением глаз (наиболее часто конъюнктивит) и суставов по типу асимметричного реактивного артрита, которое, как правило, возникает вследствие полового инфицирования у лиц с генетически детерминированным предрасположением, большей частью у носителей антигена HLA B₂₇.

В зависимости от этиологии различают две формы болезни Рейтера: sporadическую и эпидемическую (постэнтероколитическую).

Сporадической называется форма, при которой клиническим проявлениям предшествует венерическое заражение, а этиологическим фактором является хламидия, выявляющаяся у 65-70% больных.

К энтероколитическим формам относятся те случаи болезни, когда артриту, уретриту и конъюнктивиту предшествует энтероколит различной природы (дизентерийной, сальмонеллезной, иерсиниозной, недифференцированной). В связи с тем, что энтероколитическая форма нередко встречается во время вспышек кишечных инфекций в больших коллективах (стройотрядах, туристических лагерях и т.д.), она получила еще и другое название — эпидемическая форма.

Постэнтероколитическая форма иногда называется синдромом Рейтера.

Лечебная программа при болезни Рейтера.

1. Этиологическое лечение.
2. Местное лечение воспалительного очага в мочеполовой системе.
3. Применение НПВС.
4. Лечение глюкокортикоидами.
5. Лечение базисными препаратами.
6. Физиотерапевтическое лечение.
7. Лечебная физкультура.
8. Лечение в поликлинике.
9. Санаторно-курортное лечение.
10. Диспансеризация.

1. Этиологическое лечение

Основой лечения болезни Рейтера являются антибиотики широкого спектра действия, причем назначение их должно быть как можно более ранним.

Ю. Н. Ковалевым и И. И. Ильиным (1974) разработана концепция двухстадийного течения болезни Рейтера (первая, ранняя, инфекционная стадия продолжительностью до 3 месяцев, и вторая, поздняя стадия иммунного воспаления, возникающая после 3 месяцев с момента заболевания). Лечение заболевания в ранней, инфекционной стадии антибиотиками, ингибирующими хламидии, быстро приводит к регрессу всех симптомов болезни и выздоровлению. Если лечение в инфекционной стадии не проводится, болезнь Рейтера переходит в стадию иммунного воспаления, а хламидии, выполнив роль «пускового механизма», уже не влияют на дальнейший характер клинических проявлений, поэтому антибиотики, вызывающие их гибель, как в клинической практике, так и в эксперименте мало меняют характер течения патологического процесса (Ю. Н. Ковалев, 1990).

Учитывая вышеизложенное, следует рано, еще в 1-й фазе болезни Рейтера, назначать лечение антибиотиками.

Наиболее предпочтительны *антибиотики тетрациклинового ряда*, потому что они влияют почти на все виды возбудителей, вызывающих развитие болезни Рейтера, в том числе, на хламидии.

Назначают антибиотики в следующих дозах:

- тетрациклин — 1.2-2 г в сутки (распределив на 5-6 приемов);
- метациклина гидрохлорид (рондомицин) — по 0.3 г 2-4 раза в сутки;
- доксициклина гидрохлорид (вибрамицин) — по 0.1 г 1-2 раза в сутки.

Длительность курса лечения — не менее 4 недель. При тяжелом торпидном течении продолжительность приема тетрациклина и других препаратов этой группы увеличивают до 1.5-2 месяцев.

При непереносимости тетрациклина подбирают другие антибактериальные средства, конечно, желательна этиологическая диагностика.

При хламидийной инфекции можно использовать макролиды *эритромицин* по 0.25-0.5 г 4 раза в день за 1-1.5 ч до еды; *левомицетин* по 0.5 г 4 раза в день внутрь; *олеандомицин* по 0.25-0.5 г 4 раза в день; *эрициклин* (сочетание эритромицина и окситетрациклина в соотношении 1:1) по 0.25-0.5 г в капсулах 4 раза в день за 1-1.5 ч до еды; *сумамед* по 1-2 г 2 раза в день.

При иерсиниозной инфекции назначаются *левомицетин*, *гентамицин* по 0.08 г (2 мл 4% раствора) 3 раза в день внутримышечно; при сальмонеллезе и шигеллезе — левомицетин.

Наиболее эффективными при болезни Рейтера являются препараты фторхинолонов (*максаквин* по 400-800 мг 1-2 раза в день); *ципробай* — внутрь по 500 мг 2 раза в день или внутривенно капельно по 200 мг 2 раза в день; *абактал* — внутрь по 400 мг 2 раза в день или внутривенно капельно по 400 мг 2 раза в день.

Продолжительность антибактериального лечения при болезни Рейтера составляет 1.5-4 месяца (А. П. Мешков, 1994). Эффективность антибактериальной терапии должна контролироваться цитологическими, бактериологическими и серологическими методами. Лечение антибиотиками необходимо проводить с одновременным приемом противокандидозных средств, а также поливитаминных препаратов.

В ходе лечения болезни Рейтера антибиотиками и по окончании курса антибиотикотерапии целесообразно провести исследование на дисбактериоз и при его обнаружении провести соответствующее лечение (см. гл. "Лечение дисбактериоза кишечника").

2. Местное лечение воспалительного очага в мочеполовой системе

Одновременно с курсом антибиотикотерапии проводится местное лечение воспалительного очага в мочеполовой системе. Это лечение проводит уролог или гинеколог.

Основным методом лечения хронического простатита и везикулита является лечебный массаж предстательной железы, который проводится при наполненном мочевом пузыре в течение 1-2 мин. После массажа больной мочится, удаляя из уретры попавший в нее патологический секрет. Курс лечения состоит из 12-15 массажей через день. Показателями эффективности терапии являются уменьшение или исчезновение субъективных ощущений, стойкое снижение числа лейкоцитов в секрете ниже 6-10 в поле зрения, повышение числа липоидных зерен, нормализация феномена кристаллизации простатического секрета.

Во 2-й стадии болезни Рейтера массаж предстательной железы должен проводиться осторожно, так как даже легкий массаж иногда приводит к обострению инфекции и усилению воспалительного процесса в суставах, появлению новых синовитов, фебрилитету, обострению увеита, диссеминации кожных высыпаний. Обострение симптомов болезни Рейтера объясняется повышенным иммунным ответом на поступающие в кровь при массаже предстательной железы патологически измененный секрет, а также микроорганизмы, персистирующие в этом органе.

Для улучшения оттока воспалительного секрета из предстательной железы проводится длительная спазмолитическая терапия (но-шпа, баралгин), а также применяются ректальные свечи с экстрактом белладонны и ихтиолом, микроклизмы с ромашкой, антипиринном, горячие сидячие ванны. В некоторых случаях для уси-

ления действия лекарственных веществ в свечи добавляется 1 г димексида. Свечи вводятся 1 или 2 раза в день в течение 1-1.5 месяца.

При хроническом простатите широко применяются сантиметровые волны с помощью аппарата "Луч-2" с ректальным излучателем (12-15 процедур через день, чередуя с массажем предстательной железы), индуктотермия промежности (10-15 процедур по 20-30 мин ежедневно), диадинамические токи, обуславливающие активный электромассаж простаты с выделением ее секрета наружу; диадинамофорез ихтиола, трипсина. Из других видов лечения при хроническом простатите используют электрофорез новокаина, дарсонвализацию, различные виды ультразвуковой терапии, рефлексотерапию (иглоукалывание, лазерную акупунктуру).

Больным с длительно текущим хроническим простатитом в период неполной ремиссии рекомендуются грязелечение в виде ректальных тампонов и "трусов", аппликации парафина или озокерита.

При недостаточном эффекте обычного консервативного лечения, что, как правило, отмечается при 2-й стадии болезни Рейтера в связи с преобладанием явлений аутосенсibilизации, или при невозможности местной терапии из-за активации симптомов болезни Рейтера в предстательную железу трансперитонеально вводятся глюкокортикоиды. Инъекции проводятся на фоне этиологического лечения.

Для лечения уретрита применяются инстилляции 0.5% раствора нитрата серебра или 2% раствора протаргола (5-7 инстилляций через 1-2 дня), промывание уретры раствором калия перманганата, хлоргексидина.

Лечение аднексита и других воспалительных заболеваний женских половых органов проводится гинекологом.

3. Применение НПВС

НПВС применяются в комплексном лечении болезни Рейтера для купирования артрита. Назначают *индометацин* (метиндол) — 100-150 мг в сутки.

При выраженном болевом синдроме целесообразно назначение пиразолоновых производных — *пирабуттола* или *реопирина* по 3-5 мл внутримышечно в течение 5-7 дней с последующей заменой другими НПВС (метиндол, метиндол-ретард, пироксикам и др.). Очень эффективен *вольтарен* (ортофен, диклофенак-натрий) по 100-150 мг в день.

Аспирин, ибупрофен, напросин менее эффективны.

О механизме действия, побочных явлениях и противопоказаниях к НПВС см. в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

В случае выраженного болевого синдрома лечение НПВС можно сочетать с рефлексотерапией. В китайской медицине при лечении суставных поражений используют точки I.9, II.3, III.43,

IV.3, V.7, VI.3, VII.65, VIII.5, IX.7, X.3, XI.43, XII.3. Лечение артритов необходимо начинать с восстановления энергетического равновесия — “каналов почек и мочевого пузыря”.

4. Лечение глюкокортикоидами

Показаниями к назначению глюкокортикоидов являются тяжелое, торпидное течение суставного синдрома и высокая активность болезни Рейтера при отсутствии эффекта от лечения НПВС.

В этом случае лучше воспользоваться *внутрисуставным введением гидрокортизона*: в коленные суставы — 125 мг; в голеностопные, локтевые, лучезапястные — по 50 мг; в межфаланговые — по 15 мг. Для внутрисуставного введения можно использовать *кеналог-40* по 10-40 мг. Гидрокортизон вводят с интервалом 5-7 дней, кеналог — 1 раз в 2 недели. Количество внутрисуставных введений регулируется эффектом терапии, но обычно не превышает 4-5 инъекций в каждый сустав.

При недостаточной эффективности внутрисуставного введения глюкокортикоидов назначают *преднизолон* внутрь в малых и средних дозах — 5-20 мг в сутки. При этом обязательным условием применения глюкокортикоидов является использование больших доз антибиотиков.

Следует еще раз подчеркнуть, что к систематическому приему глюкокортикоидов необходимо прибегать лишь в случае выраженных общих и местных признаков воспаления, не поддающихся лечению НПВС, а также при висцеральных проявлениях заболевания.

О механизме действия глюкокортикоидов, побочных явлениях и противопоказаниях к ним см. в гл. “Лечение ревматоидного артрита”.

5. Лечение базисными препаратами

При затяжном и хроническом течении болезни Рейтера показано применение аминохинолиновых препаратов: *делагила* — по 0.25 г или *плаквенила* — по 0.2-0.4 г в сутки в течение года под контролем крови и глазного дна.

При тяжелом течении, длительно сохраняющейся высокой активности патологического процесса и неэффективности НПВС и глюкокортикоидов отдельным больным назначают *иммунодепрессанты*. Обычно используют *хлорбутин* по 8-10 мг в сутки на протяжении 3-4 месяцев с последующим постепенным снижением дозы в течение 2-3 месяцев.

При распространенных кожных высыпаниях можно назначать *метотрексат* по 5 мг в день в течение 5 дней с последующим 5-дневным перерывом (всего 3-4 курса).

Лечение иммунодепрессантами проводится обязательно на фоне антибиотиков, при строгом контроле за лейкоцитами и тромбоцитами крови (анализ крови — 1 раз в 5-6 дней).

О механизме действия базисных средств, побочных действиях и противопоказаниях к ним см. в гл. “Лечение ревматоидного артрита”.

При хронической болезни Рейтера с торпидным течением, артритом умеренной активности и при безуспешном длительном использовании хинолиновых препаратов назначают *препараты золота* — кризанол по 17 мг в неделю (в 1 мл 5% раствора содержится 17 мг металлического золота). Препарат вводится внутримышечно 1 раз в неделю, на курс лечения рекомендуется 1 г металлического золота. При наличии кожных поражений применять кризанол не следует.

При постэнтероколитических формах болезни Рейтера хорошие результаты дает лечение *сульфасалазином* или *салазопиридазином* в дозе 1.5-2 г в сутки.

6. Физиотерапевтическое лечение

Физиопроцедуры на суставы и позвоночник назначают при снижении общей активности патологического процесса:

- микроволновая терапия;
- фонофорез гидрокортизона;
- при наличии контрактур, преобладании пролиферативных явлений в суставах — электрофорез лидазы, аппликации озокерита, парафина, лечебной грязи.

7. Лечебная физкультура

Начинать ЛФК рекомендуется рано: при уменьшении боли и снижении общей активности назначают статические упражнения для периапартулярной мускулатуры в положении лежа. При дальнейшем уменьшении активности процесса и снижении лабораторных признаков воспаления ЛФК проводится в полном объеме. Одновременно назначается массаж мышц, спины и конечностей.

8. Лечение в поликлинике

В поликлинике больные продолжают получать базисные препараты (если они были назначены в стационаре) — хинолиновые или (в редких случаях) кризанол, а также НПВС (метиндол, вольтарен и др.).

При мышечной атрофии, похудании назначаются анаболические средства — метандростенолон по 5 мг 2-3 раза в день в течение

ние 4 недель или ретаболил по 1 мл 1 раз в неделю, курс лечения — 4 инъекции.

Физиотерапевтическое лечение суставов в поликлинике ограничивается назначением компрессов из 50% раствора димексида с анальгином, гидрокортизоном; продолжительность процедуры — 30-40 мин.

Повторное электролечение, микроволновая терапия назначаются не ранее чем через 3 месяца после выполнения их в стационаре.

В поликлинике обязательно продолжается лечение хронического очага мочеполовой инфекции урологом или гинекологом.

9. Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение показано больным болезнью Рейтера при полной ликвидации активности патологического процесса, а при хроническом течении заболевания — при отсутствии активности или активности не выше I степени.

Показаны преимущественно бальнеокурорты и курорты с грязелечением: Бердянск, Железноводск, Пятигорск, Евпатория, Сочи. В Беларуси — бальнеогрязевые курорты “Ждановичи” и “Нарочь” (Минская область), “Приднепровский” (Гомельская область), “Полесье” (Брестская область). Должны широко использоваться также местные пригородные санатории.

Целесообразно рекомендовать такие курорты, на которых одновременно можно проводить лечение артрита и хронического урологического воспалительного очага.

10. Диспансеризация

Диспансерное наблюдение за больными болезнью Рейтера осуществляют ревматолог, терапевт, уролог, окулист.

При клиническом выздоровлении ревматолог и уролог осматривают больного 1 раз в 6 месяцев, при хроническом течении заболевания — 1 раз в 3 месяца. По мере необходимости больные осматриваются также окулистом, дерматологом, при поражении внутренних органов — терапевтом.

При посещении больным врача производится общий анализ крови, мочи, оцениваются биохимические критерии воспаления. Рентгенография суставов производится 1 раз в год (при хроническом течении заболевания).

При диспансерном осмотре оцениваются выраженность болевого синдрома, активность воспалительного процесса, рецидивы артрита, состояние мочеполовой системы и глаз.

Лечение системной красной волчанки

Системная красная волчанка (СКВ) — системное полисиндромное воспалительное заболевание соединительной ткани, развивающееся преимущественно у девушек и молодых женщин на фоне генетически обусловленного дефекта иммунорегуляторных процессов, приводящего к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам.

Лечебная программа при СКВ.

1. Режим.
2. Диета.
3. Лечение гормональными иммунодепрессантами.
4. Лечение негормональными иммунодепрессантами.
5. Иммунотерапия.
6. Интенсивная терапия.
7. Лечение аминокислотными соединениями.
8. Применение НПВС.
9. Лечение антикоагулянтами и антиагрегантами.
10. Эфферентная терапия.
11. Лечение люпус-нефрита.
12. Диспансеризация.

1. Режим

Режим больного СКВ зависит от характера течения, степени активности заболевания, выраженности системных проявлений. Лечение в фазе обострения проводится в стационаре, при тяжелом течении (особенно при развитии диффузного миокардита, эндокардита, люпус-нефрита), высокой активности процесса рекомендуется постельный режим; в случае диффузного миокардита — строгий постельный режим до улучшения состояния, показателей гемодинамики и ликвидации недостаточности кровообращения.

При хроническом течении СКВ и минимальной активности процесса лечение проводится амбулаторно.

2. Лечебное питание

В питании больного следует предусмотреть достаточное количество витамина С, витаминов группы В, ненасыщенных жирных кислот. При развитии недостаточности кровообращения, поражении почек необходимо ограничить потребление поваренной соли, жидкости.

3. Лечение гормональными иммунодепрессантами

Этиологическое лечение СКВ в настоящее время невозможно. Патогенетическая терапия является ведущей и направлена на подавление иммунокомплексной патологии.

Гормональные иммунодепрессанты — глюкокортикоиды — являются лекарствами первого ряда при СКВ.

В. А. Насонова указывает, что обоснована необходимость применения длительной терапии глюкокортикоидами, позволяющей сохранить или продлить жизнь многим больным, значительно улучшить прогноз этого заболевания — от безнадежного до вполне удовлетворительного. Следует учесть, что неадекватное прерывистое лечение глюкокортикоидами сопровождается развитием синдрома отмены с последующими еще более тяжелыми обострениями.

Адекватное лечение глюкокортикоидами в подавляющих дозах, длительное применение их в поддерживающих дозах дает возможность добиться длительной ремиссии. Эффект глюкокортикоидов обусловлен их способностью подавлять иммунокомплексный воспалительный процесс и аутоиммунные реакции.

Абсолютным показанием к назначению глюкокортикоидов является острая, подострая форма СКВ и обострение хронической СКВ. Из всех глюкокортикоидных препаратов наибольшее значение имеет преднизолон, обладающий достаточно высоким терапевтическим эффектом и вызывающий сравнительно незначительные побочные реакции при многолетнем приеме. Лучшей переносимостью и хорошим терапевтическим эффектом обладает метилпреднизолон (урбазон). Он значительно реже, чем другие глюкокортикоиды, вызывает поражение ЖКТ (стероидные эрозии и язвы).

Согласно данным В. А. Насоновой, лечение СКВ преднизолоном проводится следующим образом. Доза препарата зависит от остроты течения и активности процесса.

При остром течении с самого начала заболевания, а при подостром и хроническом течении при II и III ст. активности патологического процесса назначаются глюкокортикоиды.

Преднизолон в подавляющей дозе 40–50 мг в сутки назначают при остром и подостром течении (III ст. активности), а при неф-

ротическом синдроме или менингоэнцефалите — в дозе 60 мг в сутки и более.

При подостром течении II ст. активности, а также при хроническом течении II–III ст. активности подавляющая доза может быть меньше 30–40 мг, при I ст. активности — 15–20 мг в сутки. Продолжительность приема преднизолона в подавляющей дозе определяется степенью выраженности клинико-лабораторных признаков (обычно не менее 3 месяцев, а при необходимости — до 6 месяцев и более). В случаях длительной терапии большими дозами глюкокортикоидов можно применять следующую альтернирующую методику приема этих препаратов. При снижении клинико-лабораторных признаков активности до II ст. (обязательно исчезновение полиартрита, полисерозита, миокардита) суточную дозу преднизолона можно давать следующим образом: 20 мг утром между 8 и 9 ч после завтрака, два приема по 10 мг в дневные часы (в 12 и 14 ч) после легкого обеда. Достигнув эффекта, дозу преднизолона снижают постепенно: сначала дневную (в 14 ч), затем назначаемую в полдень (в 12 ч), затем утреннюю (после 8 ч утра) (табл. 12).

Табл. 12. Примерная схема снижения доз преднизолона (в мг) при достижении терапевтического эффекта

Первоначальная доза преднизолона	Дозы преднизолона в различные периоды от начала болезни (недели)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
75	70	60	60	50	—	—	—	—
50	47.5	45	45	42.5	42.5	40	—	—
40	37.5	37.5	35	35	32.5	32.5	30	30
30	27.5	27.5	25	25	22.5	22.5	20	20*

* Далее очень медленно — по 2.5 мг через 1–3 месяца (по показателям общего состояния больного и лабораторных исследований).

Чрезвычайно важен подбор поддерживающей дозы преднизолона, т.е. той наименьшей дозы, которая позволяет поддерживать клинико-лабораторную ремиссию. Преднизолон в поддерживающей дозе 5–10 мг в сутки назначается годами. Для уменьшения побочных явлений преднизолона (кушингоидный синдром, атрофия мышц, артериальная гипертензия, гипокалиемия, остеопороз коры надпочечников) при длительной терапии принимаются удвоенные поддерживающие дозы через день.

Критериями эффективности лечения преднизолоном являются: уменьшение активности патологического процесса, устранение или значительное уменьшение выраженности висцеральных проявлений, особенно со стороны почек, стабилизация течения заболевания.

Величина поддерживающей дозы глюкокортикоидов является одним из критериев глубины клинико-лабораторной ремиссии:

чем меньше поддерживающая доза, тем надежнее ремиссия. Величина поддерживающей дозы 15-20 мг может указывать на активность процесса и на необходимость увеличения дозы, а также, возможно, на целесообразность применения цитостатиков.

Причины неэффективности глюкокортикоидной терапии: нерегулярность приема, неадекватная доза, позднее начало лечения, тяжелая степень иммунокомплексной органной патологии.

При отсутствии преднизолона можно применять триамцинолон, дексаметазон, исходя из паритета: 1 таблетка этих препаратов равна 1 таблетке преднизолона.

О побочных системных действиях глюкокортикоидной терапии см. гл. "Лечение ревматоидного артрита".

4. Лечение негормональными иммунодепрессантами

Негормональные иммунодепрессанты обладают противовоспалительным эффектом, способностью подавлять иммунокомплексный противовоспалительный процесс и аутоантителообразование.

Показания к назначению цитостатиков:

- высокая активность процесса и быстро прогрессирующее течение;
- активный нефротический и нефритический синдромы;
- генерализованный васкулит (поражение легких, ЦНС, язвенное поражение кожи);
- недостаточная эффективность глюкокортикоидной терапии;
- необходимость быстро уменьшить подавляющую дозу преднизолона из-за плохой переносимости и выраженности побочных действий (подростковый и климактерический возраст больных, значительная и быстрая прибавка в массе тела, тяжелая артериальная гипертензия, стероидный сахарный диабет, психоз, выраженный остеопороз с признаками спондилитии, аваскулярные некрозы костей);
- необходимость уменьшить поддерживающую дозу преднизолона, если она превышает 15-20 мг в сутки;
- глюкокортикоидная зависимость.

Наиболее часто применяют азатиоприн (имуран) и циклофосфамид в дозе 1-3 мг на 1 кг массы тела, т.е. от 100 до 200 мг в сутки в сочетании с 30 мг преднизолона. Указанные дозы назначают в течение 2-2.5 месяца (обычно в стационаре), а затем переходят на поддерживающие дозы 50-100 мг в сутки в течение многих месяцев и лет. К этому времени обычно удастся снизить дозу глюкокортикоидов.

Критериями эффективности лечения цитостатиками являются:

- исчезновение или уменьшение клинических признаков болезни, в первую очередь нефрита;
- исчезновение или уменьшение кортикостероидной зависимости;
- стойкое снижение активности СКВ и отсутствие в дальнейшем рецидивов;
- предотвращение прогрессирования люпус-нефрита.

Наиболее эффективным цитостатиком при лечении СКВ является циклофосфамид. При высокой активности патологического процесса целесообразно начать лечение с циклофосфамида, но учитывая наибольшую его активность через 4-5 недель следует перейти на азатиоприн или лейкеран для дальнейшего лечения (В. А. Насонова, 1989).

В последние годы стали применять одновременно несколько цитостатиков: азатиоприн + циклофосфамид (1 мг/кг в день внутрь) в сочетании с малыми дозами преднизолона; комбинация азатиоприна внутрь с внутривенным введением циклофосфамида (по 1000 мг/м² поверхности тела каждые 3 месяца). При таком комбинированном лечении замедляется прогрессирование люпус-нефрита. Предложена также методика только внутривенного введения циклофосфамида по 1000 мг/м² 1 раз в месяц в первые полгода, затем по 1000 мг/м² каждые 3 месяца в течение полутора лет на фоне низких доз преднизолона. М. М. Ивановой (1994) установлено, что циклофосфамид более эффективно снижает протеинурию и уменьшает изменения мочевого осадка, синтез антител к ДНК, азатиоприн — наиболее эффективен при диффузном поражении кожи.

О побочных действиях цитостатиков см. в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

5. Иммунотерапия

Разрабатываются следующие методы иммунотерапии СКВ: применение антиидиотипических моноклональных анти-CD4-антител при люпус-нефрите; внутривенное введение иммуноглобулинов (по 0.4 г/кг в сутки в течение 5 дней при выраженных формах СКВ с тромбоцитопенией); лечение *любензаритом* (подавляет синтез антител к ДНК, ингибирует синтез IgM-ревматоидного фактора); внутривенное введение рекомбинантных препаратов интерферона (α , γ) ежедневно в течение 3 недель, а затем дважды в неделю в течение 2 месяцев.

6. Интенсивная терапия

К интенсивной терапии СКВ относятся: пульс-терапия ударными дозами метилпреднизолона, комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном.

6.1. Пульс-терапия метилпреднизолоном (метипредом)

Показания:

- неэффективность пероральной (даже массивной) глюкокортикоидной терапии, особенно при нефротическом синдроме;
- быстрое прогрессирование болезни и неэффективность обычной терапии СКВ.

Методика пульс-терапии: вводят внутривенно капельно по 1000 мг метилпреднизолона в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 3 дней подряд. В капельницу добавляют 5000 ЕД гепарина.

Во время пульс-терапии и после нее больные продолжают принимать внутрь ту же дозу преднизолона, что и прежде.

Под влиянием пульс-терапии быстро улучшается функциональное состояние почек, исчезают эритематозная сыпь на лице, капилляриты, полиартрит, в целом наблюдается выраженная положительная клиническая динамика.

Во время пульс-терапии возможны побочные явления: повышение АД, зуд и гиперемия кожи, судорожные подергивания, нарушения ритма сердца, описаны случаи внезапной остановки сердца. Учитывая это, пульс-терапия преднизолоном назначается строго по показаниям и в ходе ее проведения необходимо тщательно контролировать работу сердца.

R. Lugmani (1993) рекомендует после пульс-терапии применять циклофосфамид в дозе 200 мг в неделю в течение 3-6 месяцев в сочетании с преднизолоном в дозе 20-25 мг в сутки.

6.2. Комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном

Этот вид интенсивной терапии применяется при СКВ с тяжелым, торпидным к лечению нефротическим синдромом и генерализованным васкулитом.

Методика: в первый день внутривенно капельно в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 30-40 мин вводят 1000 мг метилпреднизолона и 1000 мг циклофосфана, в последующие два дня больному вводят капельно по 1000 мг метилпреднизолона, в капельницу добавляют 5000 ЕД гепарина.

Больным с высоким АД вводят гипотензивные и мочегонные средства. Начиная с четвертого дня, больным назначается преднизолон в той же дозе, что до пульс-терапии, но не ниже 40 мг в сутки в сочетании со средними дозами цитостатиков.

Метод комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном высокоэффективен, приводит к значительному клиническому улучшению, особенно это заметно у больных с нефротическим синдромом (снижается или нормализуется АД, повышается диурез, уменьшаются альбуминурия и отеки).

Побочные действия те же, что при пульс-терапии метилпреднизолоном, кроме того, возможны выпадение волос, лейкопения.

7. Лечение аминохинолиновыми соединениями

Механизм действия аминохинолиновых соединений описан в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

Эти препараты назначают больным хронической СКВ прежде всего при поражении кожи, суставов: делагил по 0.25-0.5 г в сутки и плаквенил по 0.2-0.4 г в сутки. Лечение продолжается длительно — месяцы, годы.

Кроме того, аминохинолиновые соединения могут применяться при люпус-нефрите. В. А. Насонова рекомендует в этом случае плаквенил по 0.2 г 4-5 раз в день (всего 0.8-1 г) в течение длительного времени — до года и более.

Аминохинолиновые соединения могут применяться в сочетании с глюкокортикоидами, что позволяет уменьшить дозы препаратов. При лечении аминохинолиновыми соединениями возможны побочные явления: лейкопения, анемия, алоpecia, дегенерация сетчатки, диспептические явления. Лечение проводится под контролем анализа крови и исследования состояния глазного дна.

8. Применение НПВС

НПВС обладают выраженным противовоспалительным действием, умеренным иммунодепрессантным эффектом, стабилизируют лизосомальные мембраны.

НПВС назначаются при подостром течении (в ранней стадии) и хроническом течении СКВ, преимущественно при наличии артрита. Эти препараты применяются в обычных терапевтических дозах (как при ревматоидном артрите) длительно, до исчезновения воспаления в суставах и нормализации температуры тела. Однако при лечении НПВС необходимо учитывать нередкое развитие побочных эффектов (см. гл. "Лечение ревматоидного артрита").

9. Лечение антикоагулянтами и антиагрегантами

Антикоагулянты и антиагреганты в комплексной терапии СКВ применяют при наличии поражения почек, ДВС-синдрома, при нарушениях микроциркуляции.

Из антикоагулянтов рекомендуется *гепарин* — 10,000–20,000 ЕД в сутки (4 инъекции под кожу живота) в течение нескольких месяцев.

В качестве антиагрегантов используются *курантил* в суточной дозе 150–200 мг, *трентал* — 400–600 мг в течение нескольких месяцев.

10. Эфферентная терапия

К эфферентной терапии относятся плазмаферез и гемосорбция.

Плазмаферез — метод эфферентной, экстракорпоральной терапии, направленной на освобождение организма от продуктов метаболизма, циркулирующих иммунных комплексов путем удаления плазмы больного.

Показанием к назначению плазмафереза при СКВ является наиболее тяжелое течение, когда обычная терапия глюкокортикоидами, включая и пульс-терапию метилпреднизолоном, а также применение цитостатиков, оказывается неэффективной.

На курс лечения рекомендуется от 3 до 5 процедур плазмафереза при однократном удалении 800–1000 мл плазмы.

Гемосорбция — экстракорпоральный метод очищения крови путем пропускания ее через колонку с гранулами активированного угля. Метод обладает иммунокорригирующим действием, а также повышает чувствительность клеток крови и тканей к действию глюкокортикоидов.

Показания к гемосорбции при СКВ:

- сохраняющаяся активность СКВ, несмотря на большие дозы глюкокортикоидов и цитостатиков;
- активный люпус-нефрит;
- упорный суставной синдром;
- васкулиты кожи с изъязвлениями;
- невозможность увеличения дозы глюкокортикоидов из-за развившихся осложнений.

М. М. Иванова (1985), учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость гемосорбции, рекомендует проводить ее на ранней стадии болезни для более активного воздействия на иммунопатологическую реактивность.

На курс лечения рекомендуется от 3 до 5 процедур гемосорбции, проводимых еженедельно с применением отечественных активированных углей ИГИ, АДБ, ГСУ.

Плазмаферез и гемосорбция проводятся на фоне приема глюкокортикоидов и цитостатиков.

11. Лечение люпус-нефрита

Люпус-нефрит у больных СКВ может принимать тяжелое течение и определять прогноз.

Основными методами лечения люпус-нефрита являются:

- лечение глюкокортикоидами с начальной суточной дозой преднизолона 60–80 мг;
- пульс-терапия метилпреднизолоном;
- комбинированная терапия глюкокортикоидами и цитостатиками;
- пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном;
- лечение аминохинолиновыми соединениями;
- применение гепарина и антиагрегантов;
- плазмаферез, гемосорбция;
- диета № 7 с коррекцией содержания белка в зависимости от уровня его потерь с мочой за сутки при нефротическом синдроме.

М. М. Иванова (1995) предлагает при недостаточной эффективности пульс-терапии проводить лечение метилпреднизолоном внутривенно по 250 мг в сутки в течение еще 2–3 недель.

При развитии у больного ХПН лечение проводится так, как это описано в гл. “Лечение хронической почечной недостаточности”.

12. Диспансеризация

Диспансеризация больных СКВ осуществляется ревматологом, а при его отсутствии — терапевтом.

Частота наблюдений врачом: при минимальной активности — 2 раза в год, при II ст. активности — 4 раза в год.

ЛОР-врач, стоматолог, гинеколог, офтальмолог осматривают больных 2 раза в год; невропатолог, психиатр, нефролог — по показаниям.

Перечень и частота необходимых лабораторных и инструментальных исследований при диспансеризации:

- клинический анализ крови, общий анализ мочи — 4–6 раз в год;
- число тромбоцитов — 2 раза в год;
- при применении цитостатических препаратов — ежемесячный контроль анализов, рентгенография (флюорография) органов грудной клетки 2 раза в год;
- рентгенография суставов — по показаниям;

- биохимическое исследование крови (фибриноген, серомукоид, белковые фракции, мочевины) — не реже 2 раз в год;
- ЭхоКГ и ФКГ — по показаниям;
- исследование крови на содержание волчаночных клеток и антинуклеарного фактора — 2 раза в год.

Основным лечением является применение глюкокортикоидов и цитостатиков в индивидуально подобранных дозах; при III ст. активности — обязательно стационарное лечение.

Лечение системной склеродермии

Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз) — диффузное заболевание соединительной ткани с преобладанием фиброза и облитерирующей микроангиопатии, характеризующееся индуративными изменениями кожи, поражением опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек), генерализованным вазоспастическим синдромом Рейно.

Основы современного лечения ССД строятся с учетом патогенеза заболевания. Лечение должно быть своевременным, комплексным, длительным и этапным (стационар → поликлиника → курорт), при этом необходимо учитывать также характер течения и активность заболевания.

В патогенезе ССД основными факторами являются:

- гиперпродукция фибробластами коллагена;
- каскадные нарушения микроциркуляции: деструкция эндотелия микрососудов, миграция в интиму гладкомышечных клеток и гиперпродукция ими коллагена; повышение агрегации тромбоцитов и эритроцитов; вазоконстрикция; микротромбоз;
- развитие аутоиммунного воспаления в соединительной ткани.

В стационаре проводится тщательное обследование больного и назначается комплексная патогенетическая терапия с учетом основных клинических проявлений активности, варианта течения ССД.

Лечебная программа при ССД.

1. Лечение антифиброзными средствами.
2. Применение НПВС.
3. Лечение иммунодепрессантами.
4. Применение гипотензивных и улучшающих микроциркуляцию средств.
5. Локальная терапия, массаж, ЛФК.
6. Эфферентная терапия.
7. Симптоматическое лечение при поражении органов пищеварения.
8. Санаторно-курортное лечение.

1. Лечение антифиброзными средствами

Применение антифиброзных средств (D-пеницилламина, диуцифона, колхицина, ферментативных препаратов, диметилсульфоксида) является методом базисной терапии.

1.1. D-пеницилламин

D-пеницилламин (купренил), согласно современным представлениям, является основным базисным средством в лечении ССД.

Механизм действия препарата:

- подавление избыточного синтеза коллагена фибробластами;
- связывание и удаление меди из организма, что приводит к активации коллагеназы, так как медь является ингибитором коллагеназы; активация коллагеназы вызывает распад коллагена;
- нарушение созревания коллагена, что ускоряет его распад;
- подавление аутоиммунного воспаления.

D-пеницилламин является основным антифиброзным средством. Клинический эффект препарата проявляется прежде всего в улучшении состояния кожи (спадении плотного отека и пигментации кожи), функций суставов (уменьшении артралгии, миалгии), облегчении проявлений синдрома Рейно.

Положительную динамику претерпевает симптоматика со стороны пищеварительной и сердечно-сосудистой систем: уменьшаются сердцебиения, кардиалгии, одышка, исчезает дисфагия, улучшается аппетит.

Больные также отмечают улучшение общего состояния, прибавку массы тела.

В. А. Насонова (1989) рекомендует начать лечение с небольших доз препарата — от 150 до 300 мг в день в течение 2 недель, а затем повышать дозу каждые 2 недели на 300 мг до максимальной (1800 мг). Эту дозу назначают в течение 2 месяцев, а затем медленно уменьшают до поддерживающей — 300-600 мг в сутки. При хорошей переносимости препарат в этой дозе назначают длительно — месяцами и даже годами (2,5-3 года). Эффект D-пеницилламина начинает проявляться не ранее чем через 2 месяца после начала лечения.

Согласно данным Н. Г. Гусевой (1993), максимальные дозы D-пеницилламина составляют 1000 мг в сутки, а поддерживающие дозы — до 300-600 мг в день, поддерживающие дозы принимаются в течение 2-5 лет.

Новые препараты D-пеницилламина — *бианодин* и *артамин* — применяются в суточной дозе от 300 до 1200 мг в зависимости от выраженности клинических проявлений ССД.

В ходе лечения следует внимательно следить за появлением побочных действий:

- кожные сыпи, дерматит;
- диспептические нарушения;
- лейко- и тромбоцитопения;
- поражение почек;
- выпадение волос.

Наиболее опасными побочными действиями являются поражение почек и угнетающее воздействие на систему кроветворения. При развитии побочных действий необходимо уменьшить дозу D-пеницилламина или отменить его совсем.

D-пеницилламин мало эффективен в небольших дозах и при использовании в стадии далеко зашедших изменений; противопоказан при почечной и печеночной патологии, лейкопении и тромбоцитопении.

1.2. Мадекассол

Мадекассол — экстракт растения *Centella asiatica*, произрастающего в Южной Африке и на Мадагаскаре, содержит азиатиковую и мадекассоновую кислоты. Препарат ингибирует синтез коллагена и других компонентов соединительной ткани, стабилизирует лизосомальные мембраны. Назначается в таблетках по 10 мг 3 раза в день в течение 3-6 месяцев или в виде мази на область язв в течение 1 месяца.

1.3. Диуцифон

Диуцифон — противолепрозный препарат, но, кроме того, он оказывает иммуномодулирующее и умеренное антифиброзное действие.

Назначается для лечения больных системной склеродермией по 0.1-0.2 г 3 раза в день.

1.4. Ферментативные препараты

Ферментативные препараты воздействуют на систему гиалуроновая кислота — гиалуронидаза и замедляют фиброобразование.

Эти препараты применяются при хроническом течении склеродермии и при очаговой склеродермии.

Противопоказаниями к назначению ферментативных препаратов является высокая активность процесса и резко повышенная сосудистая проницаемость.

Лидаза — препарат, содержащий гиалуронидазу, получен из семенников крупного рогатого скота. Вызывает расщепление ги-

лурановой кислоты до глюкозамина и глюкуроновой кислоты и уменьшает ее вязкость.

Лечение лидазой проводится повторными курсами по 64 УЕ (в 1 мл 0.5% раствора новокаина) подкожно или внутримышечно. Инъекции делают через день, на курс 12-14 инъекций.

Лидаза противопоказана при язвенной болезни, склонности к геморрагиям, почечной недостаточности.

Лидаза применяется также в виде электрофореза в целях воздействия на кожно-суставные проявления ССД. Для этого можно использовать следующую методику: 64 УЕ лидазы растворяют в 30 мл дистиллированной воды, добавляют 4-5 капель 0.1 н. раствора хлористоводородной кислоты и вводят с раздвоенного электрода (анода) на два сустава; длительность сеанса 20-30 мин.

Ронидаза — препарат гиалуронидазы для наружного применения, получен из семенников крупного рогатого скота.

Препарат применяется следующим образом. Порошок ронидазы наносят на увлажненную стерильным изотоническим раствором натрия хлорида стерильную марлевую салфетку (сложенную в 4-5 слоев), которую накладывают на пораженный участок, покрывают вощеной бумагой и фиксируют мягкой повязкой. Количество ронидазы зависит от площади пораженной поверхности и составляет 0.5 г и более на один прием. Повязку можно оставить на 16-18 ч. При высыхании повязки ее вновь увлажняют и добавляют такое же количество ронидазы. Назначают ежедневно в течение 15-60 дней. При длительном применении делают перерывы на 3-4 дня после каждых 2 недель лечения. Препарат хорошо переносится. Редко бывают аллергические реакции.

Из других медикаментозных средств, обладающих потенциальной возможностью препятствовать фиброобразованию, можно назвать *колхицин* и *рекомбинантный гамма-интерферон*, однако эти средства еще недостаточно клинически испытаны и не нашли широкого применения при системной склеродермии.

Аласгон-Segovia (1974) рекомендует давать *колхицин* вначале по 0.5 мг в сутки и постепенно дозу повышать до той, при которой нет желудочно-кишечных расстройств. Лечение длится месяцами, улучшает состояние кожи, суставов.

1.5. Аппликации диметилсульфоксида (ДМСО)

ДМСО обладает обезболивающим и противовоспалительным действием, вызывает бактериостатический эффект, хорошо проникает через кожу и способен проводить через нее различные препараты (антибиотики, глюкокортикоиды, НПВС и др.), а также угнетать пролиферацию фибробластов, и, таким образом, тормозить развитие соединительной ткани.

Местно на наиболее пораженные области (кисти, стопы и др.) рекомендуется использовать 50-70% раствор ДМСО в виде аппликаций, курс лечения — 10-30 аппликаций по 30-40 мин. При хо-

рошей переносимости назначают повторные курсы или длительное, в течение года, применение ДМСО.

Для повышения эффективности местного лечения ДМСО его можно сочетать с вазоактивными веществами, например, с раствором никотиновой кислоты (накладывают на кисти аппликацию 50% раствора ДМСО в сочетании с 0.8 мл 1% раствора никотиновой кислоты) или андекалином (ангиотрофином). При применении никотиновой кислоты отмечается потепление конечностей, уменьшение зябкости, акроцианоза, отека кожи, улучшается микроциркуляция. При сочетанном применении ДМСО и продектина улучшается микроциркуляция.

Иногда на месте аппликации димексида появляется раздражение кожи, которое исчезает при уменьшении концентрации димексида, смазывании кожи витаминизированными кремами; в течение 2 ч после процедуры не рекомендуется мыть руки.

2. Применение НПВС

В. А. Насонова (1989) считает применение НПВС составной частью комплексного лечения больных ССД.

НПВС рекомендуется назначать главным образом при болях различной локализации, в тех случаях, когда имеется выраженный суставной синдром, а также если глюкокортикоиды не показаны или противопоказаны.

Н. Г. Гусева (1993) указывает, что НПВС в общепринятых дозировках могут использоваться для лечения больных системной склеродермией в начале заболевания (например, в комбинации с аминохинолиновыми соединениями) или при снижении дозы глюкокортикоидов, однако изолированного применения НПВС обычно недостаточно для подавления активности процесса.

НПВС ингибируют синтез провоспалительных простагландинов, уменьшают обеспечение энергией участка воспаления, уменьшают агрегацию тромбоцитов, оказывают мягкое иммунодепрессантное действие.

Наиболее часто применяются: *вольтарен* (диклофенак-натрий, ортофен) по 0.25 г 3-4 раза в день; *вольтарен-ретард* по 0.075 г 1-2 раза в день; *бруфен* (ибупрофен) по 0.2-0.4 г 3 раза в день.

Указанные НПВС лучше переносятся, обладают меньшими побочными действиями, реже вызывают гастропатию, другие поражения ЖКТ (см. гл. "Лечение ревматоидного артрита"). При отсутствии этих препаратов можно применять *пироксикам* (*роксикам*) по 0.1-0.2 г 2 раза в день или *индометацин* (*метиндол*) по 0.025 г 3 раза в день или *метиндол-ретард* по 0.15 г 1 раз в день.

Индометацин (метиндол) часто вызывает поражение ЖКТ. При лечении индометацином и другими НПВС следует с профилактической целью применять препараты, предупреждающие или уменьшающие поражение ЖКТ (сайтотек, мизопростол, алмагель).

При лечении НПВС всегда следует помнить о характерном для системной склеродермии поражении ЖКТ с признаками рефлюкс-эзофагита, создающими определенные трудности при длительном приеме лекарств.

3. Лечение иммунодепрессантами

Иммунодепрессантные средства подавляют аутоиммунный воспалительный процесс в соединительной ткани, тормозят избыточное фиброобразование, потому входят в комплексную программу лечения больных системной склеродермией.

3.1. Лечение глюкокортикоидами

Согласно данным Н. Г. Гусевой (1993) и В. А. Насоновой (1989), глюкокортикоиды следует назначать при подостром и остром течении системной склеродермии со II и III степенями активности процесса.

При этом глюкокортикоиды показаны больным с подострым течением ССД, при котором иммунологические и воспалительные изменения (артрит, миозит, серозит, миокардоз, увеличенная СОЭ, увеличение СРБ, ЦИК, антинуклеарного фактора и др.) наиболее выражены.

При остром течении с характерным прогрессирующим, генерализованным фиброзированием различных органов и тканей глюкокортикоиды недостаточно эффективны и должны комбинироваться с базисной терапией D-пеницилламином.

Хроническое течение ССД с преобладанием процессов склероза и атрофии тканей наряду с выраженными сосудистотрофическими изменениями не требует применения глюкокортикоидов, за исключением коротких курсов в периоды обострения.

При назначении глюкокортикоидов следует учитывать стадию ССД: при наличии показаний целесообразно назначать глюкокортикоиды в начале болезни, до развития фиброзно-склеротической трансформации тканей, при этом III стадия ССД является противопоказанием к назначению глюкокортикоидов.

Глюкокортикоиды (преимущественно преднизолон) назначают длительно (месяцы, годы) при остром и подостром течении и короткими курсами (1-2 месяца) при обострении хронической ССД.

Начальная доза преднизолона при III степени активности в среднем 30 мг в течение 1.5-2 месяцев (до достижения клинического эффекта, т.е. до улучшения общего состояния, значительно уменьшения полиартрита, серозита, отека кожи, снижения лабораторных показателей биохимической и иммунологической активности) с последующим снижением дозы до поддерживающей

20-10 мг и дальнейшей коррекцией дозы в зависимости от активности процесса.

Начальная суточная доза преднизолона при II степени активности составляет 20 мг, при явлениях фиброзирующего альвеолита — 400 мг, при поражении мышц по типу полимиозита — 50-60 мг в течение 2 месяцев, с последующим снижением дозы.

Доза глюкокортикоидов постепенно снижается до той минимальной, которая позволяет поддерживать стабилизацию процесса. В поликлинических условиях снижение проводят медленнее, поддерживающую дозу (5-10 мг) больные получают в течение нескольких лет.

При I степени активности и хроническом течении ССД глюкокортикоидная терапия не показана.

Глюкокортикоиды дают положительный эффект при лихорадке, полиартрите, кожном синдроме, особенно в виде плотного отека, при висцеральных проявлениях, миозите. Длительное применение глюкокортикоидов способствует трансформации подострого течения заболевания в более благоприятное хроническое течение, что позволяет в дальнейшем отменить или снизить дозу глюкокортикоидов.

Переносимость глюкокортикоидов при ССД хорошая, за исключением больных с явлениями эзофагита, гастрита (в этих случаях следует применять гастропротекторы) и больных с артериальной гипертензией. Тяжелых побочных явлений при лечении глюкокортикоидами больных ССД обычно не бывает. Для предупреждения остеопороза рекомендуется на фоне глюкокортикоидной терапии применять анаболические препараты (ретаболил, метандростенолон), кальция глюконат.

3.2. Иммунодепрессанты-цитостатики

По данным В. А. Насоновой (1989), иммунодепрессанты-цитостатики при ССД назначают по строгим показаниям преимущественно при остром и подостром течении болезни со значительными иммунными нарушениями и высокой активностью процесса, не поддающегося лечению глюкокортикоидами, в частности при полимиозите, гломерулонефрите.

Применяются *имуран* (азатиоприн) или *циклофосфамид* по 100-150 мг в день, *хлорбутин* — 8-15 мг в сутки, *метотрексат* — 7.5-10 мг в неделю. Обычно лечение цитостатиками сочетается с лечением глюкокортикоидами. После наступления клинического улучшения больные переводятся на поддерживающие дозы, которые могут составлять $1/2-1/4$ дозы, применявшейся вначале.

Лечение цитостатиками продолжается в течение 2-3 месяцев, при этом следует помнить о возможных побочных действиях этих препаратов (панцитопения, обострение очагов хронической инфекции, алопеция и др. — см. гл. "Лечение ревматоидного артрита").

3.3. Аминохинолиновые средства

Аминохинолиновые средства обладают слабым иммунодепрессантным и противовоспалительным действием, стабилизируют лизосомные мембраны и ингибируют выход из лизосом протеолитических ферментов.

Аминохинолиновые препараты показаны при любом течении ССД в сочетании с другими ("базисными") средствами. Они особенно целесообразны при выраженности суставных изменений, непереносимости D-пенициллина, хроническом течении болезни.

Назначаются *делагил* по 0.25 г в сутки или *плаквенил* по 0.2-0.4 г в сутки непрерывно в течение года, после чего можно перейти на прием препаратов с перерывом в летнее время.

При лечении аминохинолиновыми соединениями могут возникать головные боли, головокружения, диспептические расстройства, быстро проходящие при снижении дозы или отмене препарата. Следует помнить о возможности цитопенического эффекта, а также о поражении сетчатки и роговицы. Лечение аминохинолиновыми соединениями проводится под контролем анализов крови и состояния глаз.

4. Применение гипотензивных и улучшающих микроциркуляцию средств

Препараты, улучшающие состояние системы микроциркуляции, должны назначаться уже в самом начале заболевания.

4.1. Антагонисты кальция

Антагонисты кальция имеют следующие механизмы действия:

- блокируют поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки, что вызывает расширение сосудов, в частности артериол, прекапилляров;
- нарушают синтез проагрегантных простагландинов и угнетают агрегацию тромбоцитов;
- обладают антиатерогенными свойствами.

В силу вышеизложенных механизмов действия антагонисты кальция значительно улучшают состояние системы микроциркуляции.

Наиболее часто из антагонистов кальция применяется группа *нифедипина* (*коринфар*, *кордафен*), который назначается в суточной дозе 30-80 мг в 3-4 приема при наличии синдрома Рейно и сосудисто-трофических нарушений отдельными курсами или длительно, в течение года (при хорошей переносимости). Применение препарата показано на любом этапе синдрома Рейно, даже при

наличии серьезных трофических изменений и начальной гангрены пальцев.

Можно использовать и такие антагонисты кальция, как *верапамил* (финоптин, изоптин) — 120-360 мг в день или *форидон* — 60-90 мг в день.

Побочные явления антагонистов кальция (головная боль, тошнота, отеки, аллергические реакции) встречаются редко, при их появлении следует уменьшить дозу или отменить препарат. В ходе лечения антагонистами кальция необходимо контролировать АД, так как препараты оказывают гипотензивное действие. При снижении АД надо уменьшить дозу препарата.

4.2. Антиагреганты

Антиагреганты уменьшают агрегацию тромбоцитов, снижают склонность к образованию микротромбов и тем самым значительно улучшают систему микроциркуляции.

4.2.1. Дипиридамола (курантил)

Антиагрегантный эффект дипиридамола связан с тем, что он стимулирует биосинтез простаглицлина и тормозит синтез тромбосана. Кроме того, препарат является конкурентным ингибитором фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы, повышает концентрацию аденозина и цАМФ в тканях, в связи с увеличенным образованием аденозина происходит расширение коронарных артерий и увеличение коронарного кровотока.

Дипиридамола назначается в суточной дозе 225 мг, антиагрегантный эффект усиливается при комбинации с микродозами ацетилсалициловой кислоты (50 мг в сутки).

4.2.2. Пентоксифиллин

Пентоксифиллин (трентал, агапурин) блокирует фосфодиэстеразу, увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в гладкой мускулатуре сосудов, органах, тканях, форменных элементах крови, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает их деформируемость, улучшает условия микроциркуляции крови, снижает ее вязкость, усиливает фибринолиз, снижает уровень фибриногена плазмы, дает слабый сосудорасширяющий эффект.

Улучшение кровоснабжения тканей достигается при приеме трентала в суточной дозе 600-1200 мг, после улучшения состояния можно перейти на поддерживающие дозы 300 мг в сутки.

При тяжелых нарушениях микроциркуляции целесообразна инфузионная терапия. Вводят внутривенно 100 мг пентоксифиллина, растворенного в 250-500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида в течение 90-180 мин (в зависимости от переносимости скорость введения — 30-50 капель в минуту). В дальнейшем при хорошей переносимости суточная доза

препарата может быть увеличена до 200-300 мг, в этих случаях его вводят внутривенно капельно 2 раза в день.

Инфузионная терапия длится обычно 3-7 дней, сочетается с приемом препарата внутрь. Курсовое лечение тренталом длится от 2-3 недель до нескольких месяцев.

При лечении тренталом возможны побочные действия: тошнота, боли в эпигастрии, при внутривенном введении — общая слабость, головокружение, чувство жара в конечностях, иногда кожный зуд.

4.2.3. Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Антиагрегантный эффект обусловлен стойким ингибированием циклооксигеназы за счет ацетилирования ее активного центра, что приводит к подавлению синтеза ТХА₂-тромбоксана, способствующего агрегации тромбоцитов и образованию тромбов.

В. Г. Кулес рекомендует в качестве антиагрегантного средства принимать аспирин следующим образом: в первые сутки по 0.5 г 2 раза, а в последующем 0.25 г ежедневно в течение нескольких месяцев.

При лечении ацетилсалициловой кислотой следует помнить о возможном развитии эрозий и язв ЖКТ, которые могут осложниться кровотечением.

Для уменьшения риска развития эрозий и язв ЖКТ можно использовать *микристин* — гранулированный микрокристаллический препарат ацетилсалициловой кислоты, заключенный в поливинилацетатную оболочку. Микристин сохраняет все свойства ацетилсалициловой кислоты, но не повреждает желудок.

Принимается препарат по 1 таблетке 2 раза в день.

4.2.4. Реополиглюкин

Реополиглюкин — 10% раствор низкомолекулярного декстрана на изотоническом растворе натрия хлорида со средней молекулярной массой 35,000±5000. Выпускается в двух лекарственных формах: с добавлением 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы.

Антиагрегантный эффект реополиглюкина обусловлен тем, что, покрывая тонкой оболочкой эритроциты, тромбоциты, он повышает их отрицательный заряд и усиливает взаимное отталкивание. Это снижает агрегацию форменных элементов, нормализует реологические свойства крови.

Лечение реополиглюкином проводится при отсутствии достаточного эффекта от лечения другими антиагрегантами, препарат вводится внутривенно капельно по 400 мл через день, 8-12 вливаний на курс. Целесообразно проведение 2-3 курсов в год, в интервалах между курсами проводится пероральный прием антиагрегантов.

4.3. Лечение каптоприлом

Каптоприл (капотен) является ингибитором АПФ, в результате этого действия снижается образование ангиотензина II, уменьшаются спастические сосудистые реакции, улучшается микроциркуляция, снижается АД.

В настоящее время ингибитор АПФ капотен является препаратом выбора при развитии острой склеродермической почки и ренин-зависимой гипертензии.

Н. Г. Гусева (1993) указывает, что, учитывая тяжесть течения, быстро прогрессирующий характер и фатальный исход острой склеродермической нефропатии, протекающей, как правило, с гипертензией и вазоконстрикцией почечных сосудов, ингибиторы АПФ должны назначаться этой группе больных в адекватной дозе по витальным показаниям и комбинироваться с антагонистами кальция (нифедипин и др.).

До назначения каптоприла проводится проба с 12.5 мг препарата. Если через 30 мин АД снижается на 10 мм рт. ст. и больше, проба расценивается как положительная и препарат назначается в дозе 50-150 мг в сутки длительно (6-12 месяцев); подбирается минимальная доза, обеспечивающая стойкую коррекцию АД (при необходимости доза повышается).

Эффект каптоприла выражается в снижении или нормализации АД, уменьшении или исчезновении головных болей, стабилизации функции почек, уменьшении легочной гипертензии и явлений сердечной недостаточности, значительном улучшении микроциркуляции.

Побочные действия каптоприла редки: это отеки лица и конечностей, нейтропения (агранулоцитоз), аллергические реакции.

4.4. Применение простагландинов

Алпростадил (вазапростан, проставазин) — препарат простагландина Е₁, оказывает выраженное периферическое сосудорасширяющее действие, повышает кровоток в периферических сосудах, улучшает микроциркуляцию, тормозит агрегацию тромбоцитов и оказывает дезагрегационное действие.

Препарат применяется при тяжелых сосудистых поражениях с ишемическими некрозами пальцев рук и ног и выраженным болевым синдромом.

Алпростадил выпускается в ампулах по 20 мкг и вводится внутривенно капельно или внутриаартериально.

Для внутривенного введения содержимое 1-2 ампул (20-40 мкг) растворяется в 250-500 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводится капельно в течение 2 ч 1 раз в сутки, а в тяжелых случаях — 2 раза в сутки.

При внутриаартериальном введении содержимое 1 ампулы (20 мкг) разводят в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида и

вводят в течение 60-120 мин, возможна длительная инфузия через катетер.

Курс лечения алпростадилем длится 15-25 дней.

При лечении препаратом возможны побочные явления: резкое снижение АД, диарея, тупые боли в конечности, подвергнутой лечению, снижение аппетита.

4.5. Андекалин

Андекалин — очищенный экстракт поджелудочной железы свиней, не содержащий инсулина, вызывает расширение периферических кровеносных сосудов.

Препарат выпускается в таблетках по 0.005 г и применяется внутрь по 2 таблетки 3 раза в день перед едой. При отсутствии эффекта и хорошей переносимости через 6-10 дней суточная доза может быть увеличена постепенно в течение 2-3 недель до 9-12 таблеток в день, при плохой переносимости — доза постепенно уменьшается до 3-4 таблеток в день. Продолжительность курса лечения — 1 месяц. После 2-3-месячного перерыва курс лечения можно повторить. Пероральное лечение применяется при легких формах поражения.

Внутримышечно препарат применяется при более выраженных трофических нарушениях по 10-40 ЕД (в зависимости от тяжести нарушений трофики и микроциркуляции) вначале через день, затем (после 2-3 инъекций) ежедневно. Курс лечения — 2-4 недели. Лечение следует прекращать, постепенно уменьшая дозу. После 2-3-месячного перерыва курс лечения можно повторить.

При пероральном лечении возможны диспептические явления, при внутримышечном введении — аллергические реакции, в этих случаях лечение следует прекратить.

4.6. Дилминал

Дилминал — препарат, содержащий калликреин (каллигеназу). Выпускается в ампулах по 10 ЕД (в виде сухого порошка), с приложением ампул, содержащих 1.5 мл растворителя.

Препарат обладает сосудорасширяющим действием, улучшает трофику тканей и состояние системы микроциркуляции.

Дилминал вводится внутримышечно по 10 ЕД 1 раз в день. Курс лечения — 15-20 инъекций. Можно применять внутрь в виде драже — по 2 драже 3 раза в день.

4.7. Солкосерил

Солкосерил (актовегин) — освобожденный от белка экстракт крови телят, улучшает метаболические процессы в тканях, микроциркуляцию, способствует регенерации тканей при трофических язвах.

Препарат применяется внутримышечно по 2-4 мл 1 раз в день в течение 12-14 дней, при хорошей переносимости можно продлить лечение до 4-8 недель.

Актовегин выпускается и в драже, может применяться внутрь перед едой по 1-2 драже 3 раза в день.

4.8. Гипербарическая оксигенация

Гипербарическая оксигенация применяется в комплексной терапии системной склеродермии, так как способствует значительному улучшению микроциркуляции, трофики тканей.

4.9. Ангиопротекторы

Ангиопротекторы — группа лекарственных средств, улучшающих микроциркуляцию, нормализующих проницаемость сосудов, уменьшающих отеки стенок сосудов, активирующих метаболические процессы в сосудистой стенке, снижающих агрегацию тромбоцитов.

Пармидин (ангинин, продектин, пиридинолкарбамат) — обладает выше перечисленными свойствами, что в значительной мере связано с влиянием на кинин-калликреиновую систему, ингибированием брадикинина.

Пармидин назначается внутрь по 2 таблетки (0.5 г) 3 раза в день в течение 2-6 месяцев. Переносимость препарата хорошая, в редких случаях возможны аллергические и диспептические реакции. Противопоказан препарат при выраженных нарушениях функции печени.

Кальция добезилат (доксимум) — активный ангиопротектор, применяется внутрь по 1 таблетке (0.25 г) 3-4 раза в день, курс лечения от 3-4 недель до нескольких месяцев.

Кроме ангиопротекторного действия, препарат обладает умеренным антиагрегантным действием. При приеме кальция добезилата возможны диспептические явления, аллергические кожные реакции. В этих случаях дозировки препарата уменьшают или прекращают прием.

4.10. Кетансерин

Кетансерин — селективный блокатор 5-HT₂-рецепторов серотонина, обладающий антиспастическим и дезагрегационным действием. Назначается при синдроме Рейно в дозе 80-120 мг в сутки, при артериальной гипертензии — 40-80 мг в сутки.

4.11. Никотиновая кислота

Никотиновая кислота применяется в виде 1% раствора 1 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 20-30 дней 2-3 раза в год. Препарат обладает сосудорасширяющим действием, улучшает микроциркуляцию, активирует фибринолиз.

5. Локальная терапия, ЛФК, массаж

Целью локальной терапии при ССД является уменьшение выраженности и предупреждение прогрессирования фиброзных изменений (кожи, опорно-двигательного аппарата) и сосудистых нарушений. Применяются следующие виды местной терапии.

5.1. Аппликации диметилсульфоксида (ДМСО)

См. в разделе 1.5 на с. 150.

5.2. Аппликации сульфатированных гликозаминогликанов

При ССД и синдроме Рейно применяются сульфатированные гликозаминогликаны, полученные из роговицы крупного рогатого скота. Препарат наносится в виде мази на кисти и нижнюю треть предплечья 2 раза в день. Эффект лечения проявляется снижением индукции, уменьшением гиперпигментации кожи, частоты и выраженности приступов синдрома Рейно.

5.3. Местное физиотерапевтическое лечение

Местное физиотерапевтическое лечение проводится при отсутствии или минимальной активности процесса. Рекомендуются электрофорез с лидазой (см. выше), фонофорез гидрокортизона, электрофорез с никотиновой кислотой, димексидом (ДМСО), лазерная терапия, локальная акупунктура, тепловые процедуры — аппликации парафина, озокерита. При хроническом течении заболевания показаны сероводородные и радоновые ванны.

5.4. ЛФК, массаж

В комплексное лечение больных ССД входит применение лечебной физкультуры, лечебного массажа. Особое внимание обращается на специальный комплекс упражнений для мимической мускулатуры лица, а также для уменьшения сгибательных контрактур в суставах, особенно в межфаланговых. В зависимости от преобладания периферической или органной патологии используются различные варианты массажа — сегментарный, комбинированный, общий, локальный.

ЛФК и массаж назначаются в период минимальной активности процесса под контролем общего состояния и состояния сердечно-сосудистой системы.

Обычно рекомендуется 2 курса в году по 25-30 процедур на каждый.

6. Эфферентная терапия

Эфферентная терапия в комплексном лечении ССД стала применяться только в последние годы. Используются гемосорбция

и плазмаферез, оказывающие иммунокорректирующее влияние, уменьшающие выраженность интоксикации и фиброза.

Отмечен положительный эффект применения с преднизолоном и иммунодепрессантами, в том числе на висцеральные проявления ССД.

7. Симптоматическое лечение при поражении органов пищеварения

Поражение органов пищеварения наблюдается у 60-70% больных и занимает первое место по частоте среди других висцеральных проявлений ССД.

У больных наблюдаются дисфагия, эзофагит, диффузное расширение пищевода; сужение в нижней трети его, рефлюкс-эзофагит, иногда пептические язвы; со стороны кишечника — склеродермический дуоденит, синдром нарушенного всасывания вследствие атрофических изменений слизистой оболочки тонкой кишки; возможны язвенные поражения ЖКТ.

При наличии эзофагита, гастрита, дуоденита рекомендуются гастропротекторы — вентер (сукралфат), препараты висмута (викалин); при эрозивных и язвенных поражениях гастродуоденальной зоны — антациды, антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов; при нарушениях моторной функции ЖКТ — церукал (метоклопрамид).

Подробно об этих препаратах см. в гл. "Лечение язвенной болезни".

При развитии синдрома нарушенного всасывания рекомендуются ферментные препараты, содержащие основные пищеварительные ферменты (см. гл. "Лечение хронического энтерита").

При развитии синдрома Шегрена проводится лечение, описанное в гл. "Лечение синдрома Шегрена".

8. Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение показано больным с хроническим течением ССД и проводится в условиях специализированных курортов Кавказа и Крыма (Пятигорск, Сочи, Евпатория), а также на курортах Сергиевские минеральные воды, Ключи и др.

При преобладании поражения опорно-двигательного аппарата, умеренных контрактурах, индуративных изменениях кожи показано лечение в Евпатории с использованием рапных ванн и грязевых аппликаций, а также на курортах Пятигорска, Цхалтубо с применением радоновых ванн.

При преобладании поражения кожи, нерезко выраженных висцеральных и сосудистых проявлениях показаны сероводородные, радоновые и углекислые ванны и суховоздушные радоновые процедуры (Пятигорск).

При наличии фиброзных контрактур рекомендуется пелоидотерапия.

Противопоказано санаторно-курортное лечение больным с высокой активностью процесса и выраженными висцеральными поражениями.

Трехэтапное лечение больных ССД предусматривает лечение в стационаре, поликлинике и в санаторно-курортных условиях.

I. В стационаре проводится комплексная патогенетически обоснованная терапия — с учетом основных клинических проявлений, активности течения ССД и индивидуальных особенностей больного. В стационаре осуществляется лечение высокими, подавляющими активный патологический процесс дозами необходимых препаратов и определяется объем лечебных мероприятий на других этапах.

II. В поликлинике проводятся поддерживающая адекватная терапия, санация очагов инфекции, профилактические мероприятия, диспансеризация, профориентация, трудоустройство больных.

III. Санаторно-курортное лечение включает реабилитационные мероприятия с дифференцированным использованием бальнеофизиотерапии, грязелечения и других курортных факторов.

9. Трудоустройство больных

При остром и подостром течении ССД больные нетрудоспособны и переводятся на инвалидность.

При хроническом течении ССД больные ограниченно трудоспособны и должны быть освобождены от тяжелой физической работы, воздействия химических агентов, вибрации, охлаждения, температурных колебаний.

Лечение дерматомиозита

Дерматомиозит — диффузное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением поперечнополосатой и гладкой мускулатуры и кожи, частым вовлечением в процесс внутренних органов. При отсутствии поражения кожи используется термин “полимиозит”.

Приступая к лечению, следует учесть, что дерматомиозит по происхождению бывает идиопатический (первичный) и паранеопластический (вторичный), составляющий 14-30% всех случаев болезни. Наиболее часто вторичный дерматомиозит возникает при раке легкого, кишечника, предстательной железы, яичника, а также при гемобластозах. Появление дерматомиозита у лиц старше 60 лет почти всегда указывает на опухолевое его происхождение.

Лечебная программа при идиопатическом дерматомиозите.

1. Лечение глюкокортикоидами.
2. Лечение негормональными иммунодепрессантами (цитостатиками).
3. Лечение аминохинолиновыми соединениями.
4. Применение НПВС.
5. Улучшение метаболизма в мускулатуре и лечение кальциноза.
6. Лечебная физкультура.

О механизме действия и побочных явлениях лекарственных средств, названных в лечебной программе, см. в гл. “Лечение ревматоидного артрита”.

1. Лечение глюкокортикоидами

Глюкокортикоиды являются средствами первого ряда, применяемыми для лечения дерматомиозита. Они обладают ярким противовоспалительным эффектом и выраженной иммунодепрессантной активностью. Наиболее рекомендуемым препаратом является *преднизолон* в связи с тем, что он оказывает наименьшее катаболическое действие на мускулатуру по сравнению с другими глюкокортикоидами.

Дозировка и длительность лечения преднизолоном зависят от остроты процесса и клинического эффекта. При остром течении дерматомиозита назначают 80-120 мг в сутки, при подостром — 60 мг в сутки, при обострении хронического течения — 30-40 мг в сутки. В. А. Насонова (1989) рекомендует назначать преднизолон в 4-6 приемов через равные промежутки времени. Препарат следует

принимать в течение 2-3 месяцев и более до получения клинического эффекта. Затем дозу очень медленно понижают до поддерживающей: на 1-м году болезни при исходном остром или подостром течении она составляет 30-40 мг в сутки, на 2-3-м — 10-20 мг в сутки. Преднизолон можно отменить только при стойкой клинической ремиссии (с учетом клинических и лабораторных критериев). Отмена должна производиться постепенно (по $\frac{1}{4}$ таблетки преднизолона в 30 дней) (табл. 13).

Табл. 13. Схема снижения дозировок преднизолона при дерматомиозите (А. П. Соловьева, 1980)

Исходная доза, мг	Снижение дозы, мг	Схема снижения	Сроки снижения, дни
80-60	50	По $\frac{1}{2}$ таблетки каждые 3 дня	36-12
50	40	По $\frac{1}{4}$ таблетки каждые 3 дня	24
40	30	По $\frac{1}{4}$ таблетки каждые 5 дней	40
30	20	По $\frac{1}{4}$ таблетки каждую неделю	56
20	15	По $\frac{1}{4}$ таблетки каждые 2 недели	56
15	10	По $\frac{1}{4}$ таблетки каждые 3 недели	84

Примечание. Длительно, не менее года, продолжать прием поддерживающих доз и затем уменьшать дозу на $\frac{1}{4}$ таблетки каждые 30 дней до полной отмены препарата.

При очень тяжелом течении острого дерматомиозита целесообразно на фоне продолжающегося приема преднизолона провести *пульс-терапию метилпреднизолоном* (вводится внутривенно капельно 1000 мг метилпреднизолона 1 раз в день в течение 3 дней) с одновременным использованием *плазмафереза*.

В стадии атрофии и фиброза мышц применение глюкокортикоидов нецелесообразно (А. П. Соловьева, 1980). В этих случаях следует применять НПВС.

2. Лечение негормональными иммунодепрессантами

Негормональные иммунодепрессанты (цитостатики) подавляют иммунопатологические и аутоиммунные реакции и оказывают противовоспалительное действие. Показаниями к их назначению являются отсутствие эффекта от лечения преднизолоном, невозможность использования преднизолона вследствие непереносимости его и развития осложнений или преднизолонозависимости. Наиболее часто применяют азатиоприн и метотрексат.

Согласно данным Currey (1986), азатиоприн назначается в дозе 2.5 мг/кг в день, метотрексат — 0.75 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю. Цитостатики, как правило, добавляются к преднизолону при отсутствии от него эффекта и при необходимости снизить его

дозу. Цитостатики применяются в течение 2-6 месяцев, затем дозу их постепенно понижают до поддерживающей, которую принимают до года.

Прежде чем назначить цитостатики, следует провести расширенный онкологический поиск для исключения злокачественной опухоли, так как преднизолон очень эффективен при дерматомиозитах и отсутствие клинического эффекта от преднизолона указывает на возможность паранеопластического дерматомиозита.

3. Лечение аминокислотными соединениями

Аминокислотные соединения стабилизируют лизосомальные мембраны и обладают мягким иммунодепрессантным эффектом. Показания к их назначению:

- хроническое течение дерматомиозита без признаков активности процесса;
- при снижении дозы преднизолона или цитостатиков для уменьшения риска возможного обострения.

Рекомендуется далагил (хингамин) по 0.25 г 1 раз внутрь в течение длительного срока — не менее 2 лет. Широкого распространения лечение аминокислотными соединениями не получило.

4. Применение НПВС

НПВС назначаются при доминирующем болевом и суставном синдромах, а также при хроническом течении дерматомиозита с малой степенью активности при наличии болевого синдрома. Рекомендуются *индометацин-ретард* (по 0.075 г в таблетках, капсулах) по 1 таблетке 1 раз в день, *вольтарен* (ортофен) по 0.025 г 2-3 раза в день, *пироксикам* по 0.02 г 2 раза в день и др.

5. Улучшение метаболизма в пораженных мышцах и лечение кальциноза

Это направление в лечении больного имеет лишь вспомогательное значение в комплексной терапии дерматомиозита, можно рекомендовать следующие средства:

- ретаболил — назначается по 1 мл 5% раствора 1 раз в 2 недели внутримышечно, курс лечения — 3-4 инъекции;
- рибоксин — выпускается в таблетках по 0.2 г, назначается по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2 месяцев;
- карнитин — назначается внутрь по 1-2 чайные ложки 20% раствора 2 раза в день в течение 2 месяцев;

- милдронат — выпускается в таблетках по 0.25 г, назначается по 1 таблетке 2-4 раза в день внутрь в течение 10-20 дней или внутривенно 5 мл 10% раствора 1 раз в день в течение 10 дней;
- АТФ, натриевая соль — назначается внутримышечно по 1-2 мл 1 % раствора 1 раз в день в течение 30 дней;
- фосфаден — назначается внутримышечно по 2 мл 2% раствора 2-3 раза в день в течение 3-4 недель, а затем внутрь по 0.05 г 2-3 раза в день в течение 2-3 недель.

Кальциноз в мышцах и подкожной клетчатке лечится путем внутривенного капельного введения двунатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты. Разовую дозу препарата (250 мг) растворяют в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Указанный раствор вводят ежедневно в течение 5 дней с 5-дневным перерывом (курс лечения — 15 вливаний) под контролем содержания кальция в крови, так как возможны быстрое его снижение и развитие тетании. Курсы лечения повторяют 3 раза в год.

6. Лечебная физкультура

Лечебная физкультура играет важную роль в предотвращении деформаций. В острой фазе заболевания следует ежедневно выполнять пассивные движения в суставах в полном объеме, а при необходимости проводить иммобилизацию для профилактики деформаций, обусловленных укорочением мышц (таких, как конская стопа). Позднее следует перейти к активным движениям. В программу реабилитации может быть включено и восстановление функции пораженных мышц (Сиптеу, 1986).

Лечение синдрома Шегрена

Синдром Шегрена ("сухой синдром") — хронический симптомокомплекс, характеризующийся воспалением экзокринных желез с постепенным развитием их секреторной недостаточности с преимущественным поражением слюнных и слезных желез, а также желудка, верхних дыхательных путей и влагалища.

Различают две формы синдрома Шегрена: первичную (болезнь Шегрена) и вторичную.

Первичный синдром (или болезнь) Шегрена характеризуется наличием воспаления экзокринных желез (прежде всего сухого кератоконъюнктивита, ксеростомии и паренхиматозного паротита) с развитием их секреторной недостаточности, но при этом отсутствуют системные заболевания соединительной ткани и какие-либо аутоиммунные заболевания.

Вторичный синдром Шегрена развивается на фоне системных заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная склеродермия, системная красная волчанка) или аутоиммунных заболеваний (хронический активный гепатит, аутоиммунный тиреоидит, фиброзирующий альвеолит и др.).

В основе как первичного, так и вторичного синдрома Шегрена лежат иммуногенетическая предрасположенность к заболеванию и развитие аутоиммунного воспаления экзокринных желез с обширной β -лимфоцитарной инфильтрацией слюнных, слезных желез и циркуляцией в крови аутоантител к клеткам эпителия этих желез.

Лечебная программа при синдроме (болезни) Шегрена.

1. Применение НПВС.
2. Лечение глюкокортикоидными препаратами и цитостатиками.
3. Лечение ингибиторами протеолитических ферментов.
4. Лечение средствами, улучшающими микроциркуляцию и регенерацию.
5. Лечение основного заболевания.
6. Местное офтальмологическое лечение.
7. Местное лечение ксеростомии.

1. Применение НПВС

В случае невысокой активности процесса, небольшой выраженности органных поражений проводится лечение НПВС в сочетании с местной терапией. Наиболее часто применяет *бруфен* в

дозе 600 мг в день в течение месяца, можно назначать также *индометацин* (метиндол) по 0.025 г 3 раза в день после еды, *метиндол-ретард* по 0.075 г 1-2 раза в день, *пироксикам* по 0.01 г 2 раза в день, *вольтарен* (ортофен) по 0.025 г, *вольтарен-ретард* по 0.075 г 1-2 раза в день. Эти препараты уменьшают аутоиммунные процессы в пораженных железах, оказывают противовоспалительное действие, улучшают микроциркуляцию.

2. Лечение глюкокортикоидными препаратами и цитостатиками

При высокой активности процесса, генерализации его назначаются глюкокортикоидные препараты и цитостатики.

Эта же терапия назначается при сочетании синдрома Шегрена с диффузными болезнями соединительной ткани.

Глюкокортикоиды назначаются в случае высокой активности воспалительного процесса при болезни Шегрена, лихорадке, рецидивировании паротита, полиартрите. Преднизолон назначается в суточной дозе 10-40-60 мг в зависимости от степени активности с постепенным понижением доз после улучшения состояния. Длительность терапии индивидуальна. Однако Surgey (1986) указывает, что нет убедительных доказательств эффективности лечения кортикостероидными препаратами. Кроме того, системная глюкокортикоидная терапия болезни Шегрена ещё нуждается в объективизации показаний, разработке критериев эффективности и принципов ее проведения (В. А. Насонова, 1989).

Цитостатики в сочетании с глюкокортикоидами показаны при высокой иммунной активности (высокие титры ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов), сопровождающей стойкий хронический паротит, развитии генерализованной лимфаденопатии по типу доброкачественной лимфомы, признаков васкулита, а также при развитии висцеропатий. Можно также считать, что цитостатики показаны при отсутствии эффекта от глюкокортикоидов. В качестве терапии выбора В. А. Насонова (1989) рекомендует азатиоприн в дозах 100-150 мг в сутки, лейкеран по 8-10 мг в сутки в сочетании с небольшими дозами преднизолона (5-10 мг в сутки).

В. И. Васильев (1988) показал, что сочетанная терапия малыми дозами преднизолона и хлорбутина (5 мг + 4 мг) — эффективный метод лечения стоматологических, офтальмологических и суставных проявлений болезни Шегрена, который может предотвратить развитие системных проявлений.

3. Лечение ингибиторами протеолитических ферментов

Метод предложен Г. П. Матвейковым (1988). Эти препараты уменьшают выход из лизосом протеолитических ферментов. Вводится внутривенно капельно контрикал (10,000-30,000 ЕД) или трасилол (25,000-50,000 ЕД) через день, на курс лечения 4-5 введений.

4. Лечение средствами, улучшающими микроциркуляцию и регенерацию

Для улучшения микроциркуляции назначается гепарин под кожу живота по 5000 ЕД 3-4 раза в день в течение 10-14 дней с постепенным снижением дозы. Целесообразно назначение ангиопротекторов компламина, теоникола по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30-40 дней. Для улучшения регенерации эпителия экзокринных желез назначается солкосерил по 2 мл 1 раз в день в течение 20 дней.

5. Лечение основного заболевания

Лечение основного заболевания играет важную роль при синдроме Шегрена. Лечение ревматоидного артрита, системной склеродермии, системной красной волчанки, хронического активного гепатита и других аутоиммунных болезней приводит к значительному улучшению течения синдрома Шегрена. Однако при проведении патогенетической терапии этих заболеваний следует соблюдать осторожность при назначении D-пенициллина и препаратов золота из-за частого развития побочных реакций. Препаратами выбора при сочетании синдрома Шегрена с РА и другими системными заболеваниями должны быть цитостатики в сочетании с глюкокортикоидами.

6. Местное офтальмологическое лечение

Местное офтальмологическое лечение предусматривает:

- ношение светозащитных очков, сохраняющих влажность роговицы;
- регулярное закапывание в глаза "искусственных слез" (1% раствора метилцеллюлозы) 3-8 раз в день, иногда ежечасно, или 5-10% раствора ацетилцистеина каждые 2 ч;
- использование оправ для очков, снабженных резервуарами с метилцеллюлозой и капиллярными трубочками для постоянного орошения конъюнктивальной полости;

- назначение инстилляций цитраля, рибофлавина, закладывание за веки метилурациловой мази для улучшения регенерации эпителия роговицы и конъюнктивы;
- закладывание гидрокортизоновой мази в конъюнктивальный мешок при выраженных явлениях воспаления конъюнктивы;
- закапывание в глаза раствора следующего состава: 0.1 г соды, 0.1 г натрия хлорида, 10 мл дистиллированной воды, а также глазных капель, содержащих витамины, солкосерил;
- закапывание в глаза альбуцида, фурацилина при присоединении инфекции.

Полезен прием внутрь 6-16 мг бромгексина 3 раза в день, он улучшает секреторную активность слезных желез.

7. Местное лечение ксеростомии

Местное лечение ксеростомии предусматривает:

- частые полоскания полости рта;
- применение искусственной слюны;
- орошение полости рта сиалостимулирующей смесью следующего состава: вода дистиллированная — 100 мл, натрия цитрат — 10 мг, лимонная кислота — 6 мг, натрия хлорид — 5 мг;
- при рецидивирующем сиалоадените назначение аппликаций 30-50% раствора димексида на область слюнной железы в сочетании с гепарином (25,000 ЕД на 150 мл 30% раствора димексида) и гидрокортизоном (125 мг на 150 мл 30% раствора димексида). Длительность аппликаций — 20-30 мин, процедуры выполняются ежедневно, на курс — 10-15 процедур;
- гальванизация шейных симпатических узлов;
- местные новокаиновые блокады при рецидивирующем паротите;
- в качестве рассасывающих средств — подкожное введение лидазы 1 мл в течение 20 дней, а также электрофорез лидазы на область околоушной железы.

Лечение узелкового периартериита

Узелковый периартериит (УП) — системный иммунокомплексный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением артерий мышечного типа среднего и мелкого калибра и вторичными изменениями органов и систем.

Лечебная программа при узелковом периартериите.

1. Лечение иммунодепрессантами (глюкокортикоидами и цитостатиками).
2. Экстракорпоральная терапия.
3. Лечение антиагрегантами и антикоагулянтами.
4. Применение НПВС и аминохинолиновых соединений.
5. Лечение ангиопротекторами.
6. Симптоматическое лечение.

1. Лечение иммунодепрессантами

Этиологическое лечение УП не разработано, так как этиология этого заболевания окончательно не установлена. Лечение иммунодепрессантами является основным видом терапии, так как оказывает влияние на патогенез заболевания.

В лечении УП используются две группы иммунодепрессантов: гормональные (глюкокортикоиды) и негормональные (цитостатики).

1.1. Глюкокортикоидные иммунодепрессанты

Глюкокортикоиды обладают противовоспалительным и иммунодепрессантным действием. Противовоспалительный эффект обусловлен угнетением синтеза провоспалительных простагландинов, снижением проницаемости капилляров и угнетением миграции нейтрофилов.

Иммунодепрессантный эффект глюкокортикоидов обусловлен лимфопенией, тормозящим влиянием на Т-лимфоциты, угнетением функции В-лимфоцитов и нарушением синтеза иммуноглобулинов, антител, в том числе аутоантител, иммунных комплексов.

Из глюкокортикоидных препаратов наиболее часто применяются *преднизолон* и *метилпреднизолон*. Противовоспалительная активность метилпреднизолона несколько выше, чем преднизолона, а способность к задержке натрия ниже. Кроме того, метилпреднизолон (урбазон) меньше повреждает слизистую оболочку желудка. *Триамцинолон* и *дексаметазон* обладают более выраженным противовоспалительным действием, но наряду с этим у них более выра-

жены катаболический эффект (атрофия мышц, кожи, остеопороз) и повреждающее влияние на желудок. У дексаметазона особенно выражено подавляющее влияние на функцию надпочечников, кроме того, в связи с пролонгированным действием дексаметазон не рекомендуется для интермиттирующей терапии.

Глюкокортикоиды при системных васкулитах применяются преимущественно внутрь. В физиологических условиях концентрация АКТИГ и кортизола в плазме крови самая высокая в утренние часы. Поэтому многие авторы рекомендуют принимать глюкокортикоиды в виде одной дозы утром каждый день или через день.

При узелковом периартериите предлагается начинать ежедневное лечение высокими дозами глюкокортикоидов. При клиническом улучшении следует перейти на интермиттирующую схему приема (т.е. принимать удвоенную суточную дозу через день), что предупреждает атрофию коры надпочечников.

Однако эффект глюкокортикоидной терапии при применении дробных доз выше, чем при однократном приеме препарата. Терапевтический эффект 40 мг преднизолона, принимаемых ежедневно, выше, чем 80 мг, принимаемых через день. Для приема через день применяют преднизолон; дексаметазон менее целесообразен, так как обладает более продолжительным действием и может оказывать угнетающее влияние на надпочечники.

Отношение к глюкокортикоидам при узелковом периартериите следующее (Е. Н. Семенова, 1988):

- глюкокортикоиды уменьшают остроту процесса, но малоэффективны при поражении сосудов почек и ЖКТ;
- глюкокортикоиды могут ухудшить состояние больных, усиливая артериальную гипертензию и способствуя развитию стероидного васкулита;
- глюкокортикоиды при УП применяют короткими курсами в острую фазу болезни в целях подавить остроту процесса с дальнейшим присоединением цитостатиков.

В. А. Насонова рекомендует применять при УП преднизолон в дозах от 60 до 100 мг в сутки в течение 3-4 дней, при улучшении состояния дозы постепенно снижают. Лечение проводится короткими курсами в течение 1.5-2 месяцев. По мнению В. А. Насоновой (1988), длительное лечение глюкокортикоидами может ухудшить течение злокачественной артериальной гипертензии и нефротического синдрома; кроме того, при остром течении УП глюкокортикоиды могут вызвать развитие множественных инфарктов.

Согласно данным Е. Н. Семенковой (1988), в острую стадию болезни до развития органических поражений назначают преднизолон в дозе 30-40 мг в сутки, больным с астматическим вариантом болезни — 40-60 мг в сутки, сочетая пероральное введение с внутривенным. Применение более высоких доз преднизолона при клас-

сическом УП нецелесообразно в связи с опасностью быстрого развития артериальной гипертензии. Вышеприведенные дозы препарата (подавляющие) следует назначать до получения клинического эффекта. При склонности к повышению АД дозу преднизолона снижают; темп снижения зависит от тяжести артериальной гипертензии.

У больных без артериальной гипертензии лечение подавляющими дозами преднизолона продолжают в течение 1-2 месяцев, после чего их снижают до поддерживающих — 5-15 мг в сутки.

При узелковом периартериите без поражения внутренних органов (кожный вариант) в период обострения назначают преднизолон в дозе 20-30 мг в сутки без последующего присоединения цитостатиков.

Значительные сложности возникают при наличии у больного УП абдоминального синдрома. В этом случае необходимо решить, является ли абдоминальный синдром проявлением УП или осложнением глюкокортикоидной терапии. В первом случае лечение преднизолоном можно продолжить, но до уменьшения боли пероральный прием преднизолона можно заменить внутримышечными инъекциями, при этом дозы в 3-4 раза выше по сравнению с таковыми при приеме внутрь. Во втором случае глюкокортикоиды следует отменить.

При абдоминальном синдроме целесообразно преднизолон заменить метилпреднизолоном.

О побочных действиях глюкокортикоидной терапии см. в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

1.2. Негормональные иммунодепрессанты

Негормональные иммунодепрессанты (цитостатики) подавляют развитие аутоиммунных реакций и иммунокомплексного воспаления и являются препаратами выбора при УП. Наиболее часто применяются в лечении УП азатиоприн (имуран) и циклофосфан (циклофосфамид).

Азатиоприн относится к группе антиметаболитов, тормозит синтез ДНК и РНК, влияет в основном на клеточный иммунитет, подавляя синтез Т-лимфоцитов.

Циклофосфан является алкилирующим цитостатическим препаратом, проникает внутрь клеток, нарушает синтез нуклеиновых кислот. Препарат вызывает моно- и лимфопению, снижает уровень Т- и В-лимфоцитов, подавляет продукцию антител и аутоантител, образование иммунных комплексов.

Показания к назначению цитостатиков (Е. Н. Семенова, 1988):

- тяжелое поражение почек со стойкой (злокачественной) артериальной гипертензией;

- генерализованный УП с поражением почек, ЖКТ, сердца, периферической нервной системы;
- астматический вариант УП с прогрессирующим поражением периферической нервной системы или висцеритами;
- быстропрогрессирующие формы тромбангиитического варианта УП;
- случаи УП, когда предшествующее лечение глюкокортикоидами не дало эффекта или вызвало ухудшение (повышение АД, прогрессирование нейроретинопатии, увеличение протеинурии, нарастание сердечной недостаточности, снижение функции почек);
- противопоказания к лечению глюкокортикоидами (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, высокая артериальная гипертензия, остеопороз и др.).

Цитостатики (азатиоприн) рекомендуются Е. Н. Семенковой (1988) при всех формах УП, кроме кожной, в дозе 2-3 мг/кг, а при тяжелом поражении внутренних органов — 3-4 мг/кг, т.е. около 150-200 мг в сутки. Клинический эффект наступает обычно через 3-4 недели. Лечение подавляющими дозами цитостатиков проводят в течение 1.5-2 месяцев, после чего при хорошей переносимости лекарств больных переводят на амбулаторное поддерживающее лечение не менее 3-5 лет. При обострении УП дозы цитостатиков увеличивают.

Поддерживающие суточные дозы азатиоприна составляют 50-100 мг. Аналогичную схему лечения УП цитостатиками предлагает В. А. Насонова (1989).

При fulминантном течении УП и быстропрогрессирующем гломерулонефрите проводится пульс-терапия циклофосфамидом (см. гл. "Лечение системной красной волчанки")

О побочных действиях цитостатиков см. в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

1.3. Сочетанная терапия цитостатиками и глюкокортикоидами

Сочетанная терапия УП считается наиболее целесообразной, поскольку позволяет уменьшить дозы глюкокортикоидов и цитостатиков и, следовательно, снизить риск развития побочных действий и других препаратов. Сочетанная терапия средними дозами преднизолона и циклофосфана является наиболее эффективной при остром прогрессирующем течении УП. Согласно данным Сиррса и Fauci (1981), лечение УП целесообразно начинать с циклофосфана в дозе 2 мг/кг внутрь в сочетании с преднизолоном 60 мг в день. Через 10-14 дней дозу преднизолона медленно снижают с переходом на альтернативный прием. Дозу циклофосфана также медленно снижают под контролем общего анализа перифериче-

ской крови. Для предотвращения геморрагического цистита рекомендуется прием 2 л жидкости в день.

Приводим схему сочетанного лечения глюкокортикоидами и цитостатиками по Е. Н. Семенковой (1988) (табл. 14).

Табл. 14. Сочетанное лечение больных УП гормональными и негормональными иммунодепрессантами

Ведущий синдром	Препарат	
	подавляющая доза	поддерживающая доза
Лихорадка, мышечно-суставной синдром, похудание	ПЗ 30-40 мг	ПЗ 20 мг
Поражение почек со стойкой (злокачественной) артериальной гипертензией	ПЗ 10-15 мг + ЦФ 100-150 мг или АЗ 150-200 мг	ПЗ 5-10 мг + ЦФ 50-100 мг или АЗ 100-150 мг
Множественные висцериты (абдоминальный синдром, коронарит, пневмонит), умеренное повышение АД	ПЗ 20-30 мг или 90-120 мг в/м + ЦФ 100-150 мг или АЗ 150-200 мг	ПЗ 5-10 мг + ЦФ 50-100 мг или АЗ 100-150 мг
Преимущественное поражение периферической нервной системы	ПЗ 30-40 мг + АЗ 100-150 мг	ПЗ 5-10 мг + АЗ 50-100
Гиперэозинофильная бронхиальная астма с полинейропатиями и висцеритами без артериальной гипертензии	ПЗ 40-60 мг + АЗ 100-150 мг	ПЗ 5-10 мг (или кеналог в/м) + АЗ 50-100 мг
Нарушение периферического кровообращения (гангрена)	ПЗ 30-40 мг (иногда 50-60 мг) + АЗ 50-100 мг	ПЗ 5-10 мг + АЗ 50-100 мг
Поражение кожи (узелки, ливедо) без висцеритов	ПЗ 20-30 мг + бутадион 0.45-0.6 г	Бутадион 0.45 г (делагил 0.25 г)

Условные обозначения: ПЗ — преднизолон, ЦФ — циклофосфан, АЗ — азатиоприн.

1.4. Критерии эффективности лечения иммунодепрессантами

Эффективность лечения иммунодепрессантами оценивается по результатам клинических и лабораторных исследований.

Клинические критерии эффективности:

- нормализация температуры тела;
- нормализация массы тела;
- исчезновение миалгий, артралгий, оссалгий;
- нормализация АД;

- положительная динамика со стороны сосудов глазного дна (ликвидация отека соска зрительного нерва, геморрагий);
- уменьшение или исчезновение патологии внутренних органов (улучшение состояния миокарда, уменьшение протеинурии, признаков почечной недостаточности, исчезновение диспептических расстройств, болей в животе, восстановление бронхиальной проходимости и т.д.).

Лабораторные критерии эффективности:

- снижение СОЭ, числа лейкоцитов;
- улучшение иммунологических показателей (иммуноглобулинов, исчезновение ЦИК, ревматоидного фактора, волчаночных клеток);
- уменьшение диспротеинемии;
- уменьшение выраженности биохимических признаков воспаления (фибрин, гаптоглобин, серомукоид, сиаловых кислот и др.).

2. Эфферентная терапия

Эфферентная терапия предполагает применение гемосорбции и плазмафереза.

Показания к назначению этих видов лечения:

- отсутствие эффекта от иммунодепрессантной терапии УП, в первую при тяжелом поражении почек и быстро нарастающей почечной недостаточности;
- противопоказания к назначению иммунодепрессантов и невозможность проведения иммунодепрессантной терапии.

Гемосорбция — это перфузия крови через активированный уголь.

Кроме способности выводить из организма различные патологические, токсические вещества, гемосорбция оказывает также иммуномодулирующее влияние: восстанавливается функциональная активность Т-лимфоцитов, повышается фагоцитарная способность моноцитов и нейтрофилов.

Плазмаферез — метод избирательного удаления плазмы из организма с последующей заменой ее свежесзамороженной донорской плазмой или альбумином.

Положительный эффект плазмафереза обусловлен удалением из организма патологических веществ, а также иммуномодулирующим влиянием.

Весьма эффективным является сочетание плазмафереза и циклофосфана, а при наиболее тяжелых формах УП целесообразно использовать плазмаферез в комплексе с преднизолоном и

циклофосфаном. Более эффективен плазмаферез в активной фазе узелкового периартериита.

К возможным осложнениям при проведении плазмафереза относятся снижение содержания альбумина в плазме, а также снижение уровня в крови плазменных факторов свертывания и антитромбина III, что создает угрозу кровотечения или, наоборот, тромбообразования.

3. Лечение антиагрегантами и антикоагулянтами

Антиагреганты и антикоагулянты уменьшают агрегацию тромбоцитов, микротромбообразование и значительно улучшают систему микроциркуляции. Данные обстоятельства послужили основанием для применения этих средств при лечении узелкового периартериита в случае выраженных признаков гиперкоагуляции, гиперагрегации тромбоцитов, нарушения микроциркуляции, тромбозов, ДВС-синдрома.

Гепарин — антикоагулянт прямого действия, обладает также антикомплемментарными свойствами, снижает АД, способствует увеличению диуреза, что делает целесообразным применение его при поражении почек у больных УП.

Наиболее часто лечение гепарином проводится путем подкожного введения в область передней брюшной стенки по 15,000–20,000 ЕД в сутки (распределив на 4 инъекции) в течение 1–1.5 месяца.

В качестве антиагрегантов используются курантил, трентал (подробно см. в гл. “Лечение склеродермии”), а также препараты никотиновой кислоты (никотиновая кислота, компламин, никошпан).

4. Применение НПВС и аминохинолиновых соединений

НПВС применяются при УП в связи с их противовоспалительными, болеутоляющими и дезагрегационными свойствами. НПВС назначаются при суставном, кожном синдроме, миалгиях.

Дозировка препаратов, побочные действия, противопоказания см. в гл. “Лечение ревматоидного артрита”.

Аминохинолиновые соединения (делагил, резохин, хлорохин, плаквенил) обладают слабым цитотоксическим и противовоспалительным свойствами. При УП эти препараты применяют ограниченно, главным образом при хронических формах или локальных (кожных) проявлениях, обычно в сочетании с другими средствами (глюкокортикоиды, НПВС).

О механизме действия, дозировках, побочных явлениях, противопоказаниях см. в гл. “Лечение ревматизма”.

5. Лечение ангиопротекторами

Ангиопротекторы нормализуют проницаемость сосудов, уменьшают отеки тканей сосудов, улучшают метаболические процессы в стенках сосудов, микроциркуляцию. Эти препараты могут включаться в комплексную терапию УП, особенно при поражении периферических сосудов и ангиопатиях сетчатки.

Пармидин (ангинин, пиридинолкарбамат, продектин) — обладает вышеуказанными свойствами ангиопротекторов, это связано в значительной мере с влиянием на кинин-калликреиновую систему, особенно с уменьшением активности брадикинина. Назначается внутрь по 0.25 г 4 раза в день, затем при хорошей переносимости дозу увеличивают до 0.75 г (3 таблетки) 4 раза в день. Курс лечения — от 2 до 6 месяцев.

Кальция добезилат (доксимум) — применяется внутрь по 0.25 г 3-4 раза в день в течение 3-4 недель и даже месяцев в зависимости от эффекта. Препарат особенно показан при поражении сосудов сетчатки.

6. Симптоматическое лечение

В связи с наличием и выраженностью висцеральных поражений при УП практически постоянно требуется симптоматическое лечение.

6.1. Лечение артериальной гипертензии

Лечение артериальной гипертензии чрезвычайно актуально, так как она в ряде случаев определяет прогноз заболевания. Гипотензивные средства назначаются обычно в сочетании с салуретиками. В связи с тем, что гипотиазид снижает клубочковую фильтрацию и почечный плазматок, при тяжелой артериальной гипертензии предпочтительнее назначать фуросемид или урегит.

Рекомендуемые дозы гипотензивных средств: клофелина — 0.3-0.6 мг в сутки, допегита — до 1.5-2 г в сутки, фуросемида — 160-200 мг в сутки. Артериальная гипертензия часто осложняется вторичным гиперальдостеронизмом, в связи с этим целесообразно к гипотензивным средствам добавлять верошпирон до 300-400 мг в сутки.

Эффективность лечения артериальной гипертензии резко повысилась с включением в комплексную терапию вазодилаторов, в первую очередь ингибитора АПФ — *каптогена*. Препарат назначается в дозе 25 мг 2 раза в день, при отсутствии эффекта доза увеличивается до 50 мг 2 раза в день, добавляются салуретики.

6.2. Лечение сердечной и коронарной недостаточности

Лечение сердечной и коронарной недостаточности проводится антиангинальными средствами, вазодилаторами, мочегонными средствами.

6.3. Лечение полиневрита у больных УП

В острой фазе полиневрита с выраженным болевым синдромом применяют анальгетики, целесообразен финлепсин (тегретол) по 0.1 г 2 раза в день, при необходимости дозу повышают до 0.6-0.8 г (в 3-4 приема), назначают антиагреганты. В этот период показаны легкий массаж, ЛФК. Больному следует постоянно работать кистями, стопами во время занятий ЛФК. Через 1-2 месяца назначают фосфаден внутримышечно по 2 мл 2% раствора в течение 20 дней. Курсы лечения фосфаденом (аденилом) в сочетании с постоянными занятиями ЛФК и массажем повторяют 2-3 раза в год в течение нескольких лет. Целесообразно включение в лечебный комплекс кокарбоксилазы (кофермента витамина В₁) по 50-100 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 20-25 дней, пиридоксальфосфата (кофермента витамина В₆) по 0.02 г внутримышечно 1 раз в день в течение 20-25 дней. Эти коферменты положительно влияют на функциональное состояние нервных волокон.

6.4. Лечение ХПН

Лечение ХПН при УП производится так, как это описано в гл. "Лечение хронической почечной недостаточности". Может быть использована также методика программного гемодиализа.

7. Прогноз

Согласно данным Е. Н. Семенковой (1988), прогноз при УП в последние годы улучшился на фоне сочетанной терапии: 5-летняя выживаемость больных УП составляет 75% при сочетанном лечении иммунодепрессантами и 11% при лечении одним преднизолоном. Средняя продолжительность жизни больных УП при сочетанной терапии составляет 5-10 лет.

Прогноз при УП определяют:

- рано начатая терапия цитостатиками и глюкокортикоидами;
- тяжесть поражения почек и артериальная гипертензия;
- желудочно-кишечные осложнения (перфорация сосудистых язв, кровотечение);
- персистенция НБsAg в сыворотке крови (продолжительность жизни больных без антител больше, чем у носителей НБsAg).

8. Диспансеризация

Длительность стационарного наблюдения больных УП около 2 месяцев. В стационаре удается добиться снижения активности процесса, ликвидации общих симптомов заболевания, уменьшения выраженности органных поражений, а также установления подавляющей дозы иммунодепрессантов.

После выписки больной должен находиться под постоянным наблюдением ревматолога. В течение первого года болезни больного наблюдают и обследуют 1 раз в месяц, в дальнейшем — 1 раз в 2-3 месяца.

Задачами диспансерного наблюдения в поликлинике являются:

- продолжение поддерживающего активного патогенетического лечения, рекомендованного в стационаре;
- регулярный контроль за лабораторными показателями и динамикой основных клинических симптомов УП;
- симптоматическое плановое обследование больных УП для выявления обострения заболевания и своевременной коррекции лечения, включая госпитализацию;
- раннее распознавание осложнений заболевания и проводимого лечения;
- реабилитация больных и восстановление трудоспособности.

В *реабилитации* больных выделяют медицинские, психологические, физические и профессиональные аспекты.

Медицинская реабилитация предполагает раннюю диагностику, адекватную терапию, в том числе поддерживающую, профилактику обострений.

Психологическая реабилитация ставит целью внушение больному уверенности в правильности действий медработников, создание благоприятной психологической обстановки, внушение оптимистического прогноза.

Физическая реабилитация необходима для больных с поражением центральной и периферической нервной системы, нарушением периферического кровообращения (двигательный режим, ЛФК, рукоделие, выполнение посильной домашней работы и т.д.).

Лечение гранулематозных артериитов

Гранулематозные артерииты — группа заболеваний, характеризующихся развитием некротизирующих васкулитов с выраженными гранулематозными реакциями, свидетельствующими о значительной роли в патогенезе этих заболеваний гиперчувствительности замедленного типа, с формированием гранулем в стенке пораженного сосуда и периваскулярно. К гранулематозным артериитам относятся гранулематоз Вегенера, эозинофильный гранулематозный васкулит, гигантоклеточный темпоральный артериит и аортоартериит.

1. Лечение гранулематоза Вегенера

Гранулематоз Вегенера — гигантоклеточный гранулематозно-некротический системный васкулит с избирательным в начале болезни поражением верхних и нижних дыхательных путей и легких, а в последующем и почек (В. А. Насонова, 1988).

1.1. Применение циклофосфида

Применение циклофосфида является терапией первого ряда. В. А. Насонова рекомендует при остро прогрессирующем течении болезни применять циклофосфамид внутривенно в дозе 5-10 мг/кг в течение 2-3 дней, а при необходимости 7 дней с последующим переходом на прием внутрь по 1-2 мг/кг в течение 2-3 недель, затем в поддерживающей дозе 50-25 мг в день назначают до 1 года и более. При лечении циклофосфамидом необходимо контролировать анализы мочи, для профилактики геморрагического цистита рекомендуется обильное питье — 2.5-3 л жидкости в сутки.

Положительный лечебный эффект циклофосфида обусловлен его иммунодепрессантным и противовоспалительным эффектом. Раннее начало лечения (до развития гломерулонефрита) является высокоэффективным и позволяет контролировать течение заболевания. Противопоказаниями для лечения циклофосфамидом являются непереносимость препарата, агранулоцитоз, сепсис.

Е. Н. Семенова (1988) рекомендует лечение гранулематоза Вегенера сочетанным применением циклофосфида и преднизолона. Способ введения циклофосфида зависит от остроты заболевания, в острой фазе препарат вводится внутривенно. При достижении клинического эффекта — нормализации температуры, уменьшении или исчезновении инфильтратов легких, нормализации функции почек и снижении протеинурии, гематурии, нормализации гемоглобина, уменьшении СОЭ — больные переводятся

на интермиттирующий прием циклофосфамида (по 200 мг каждые 1-3 дня) с постепенным снижением дозы преднизолона до поддерживающей (табл. 15).

Табл. 15. Схема лечения гранулематоза Вегенера (Е. Н. Семенкова, 1988)

Препарат, мг/сутки	Длительность, месяцы								
	1	2	3	4	5	6	7-12	13-18	19-24
Преднизолон	60	40	30	20	20	20	15	10	10
Азатиоприн								150	150
Циклофосфамид	200	150	100	100	100-75	100-75	100-75		

По данным G. Hoffman (1992), в связи с возможностью рецидива лечение циклофосфамидом следует продолжать не менее 2-3 лет, а глюкокортикоиды можно постепенно отменить через 12-24 месяца. При быстро прогрессирующих формах болезни показана пульс-терапия циклофосфамидом.

При непереносимости циклофосфамида, а также при отсутствии тяжелого поражения почек и легких можно проводить сочетанную терапию метотрексатом (20 мг в неделю) и преднизолоном.

Показана также эффективность лечения циклоспорином (W. Gross, 1994).

Другие цитостатики малоэффективны при лечении болезни Вегенера.

Имеются сообщения о положительном эффекте лечения человеческим донорским поливалентным иммуноглобулином (Е. Н. Семенкова, О. Г. Кривошеев, 1995).

1.2. Плазмаферез и гемосорбция

Плазмаферез и гемосорбция рекомендуются при острых формах гранулематоза Вегенера, плохо поддающихся лечению иммунодепрессантами, особенно при быстро прогрессирующем течении с поражением почек и непереносимостью цитостатиков.

2. Лечение неспецифического аортоартериита

Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу) — хроническое воспалительное заболевание крупных артерий, преимущественно аорты и ее ветвей, реже ветвей легочной артерии, что сопровождается стенозированием артерий и ишемией органов.

Лечение заболевания проводится медикаментозными и хирургическими методами.

2.1. Медикаментозное лечение

2.1.1. Подавление активности иммунного процесса

Е. Н. Семенкова (1988) рекомендует лечение преднизолоном в следующих дозах. При остром течении заболевания назначаются *преднизолон* в дозе 30 мг в сутки и *азатиоприн* в дозе 100 мг в сутки. При высокой артериальной гипертензии доза преднизолона не превышает 15 мг. Лечение подавляющими дозами препаратов проводят в течение 1-1.5 месяца.

После наступления улучшения (нормализация температуры тела, уменьшение артралгий, слабости, головокружения, нормализация СОЭ, повышение уровня гемоглобина) дозу преднизолона снижают на 7.5-10 мг в месяц до поддерживающей дозы 10 мг в сутки. Лечение поддерживающими дозами проводят не менее 2 лет. Азатиоприн больной получает не менее года в дозе 50-75 мг в сутки.

При подостром течении заболевания преднизолон назначают в дозе 15-20 мг в сутки с последующим снижением до 5-7.5 мг в сутки, лечение продолжают в течение года. В дальнейшем при стабилизации процесса могут быть использованы НПВС. При злокачественной артериальной гипертензии начальные дозы преднизолона должны быть не более 7.5-10 мг и назначаться в виде коротких курсов при подготовке к операции.

При хроническом течении аортоартериита показаны НПВС (бруфен, вольтарен, индометацин) в средних терапевтических дозах (1 таблетка 3 раза в день) в сочетании с антикоагулянтами, антиагрегантами, сосудорасширяющими препаратами. Курсы лечения проводят 2-3 раза в год продолжительностью 1-1.5 месяца. В дальнейшем рекомендуются поддерживающие дозы индометацина, вольтарена (50 мг в сутки), бруфена (400 мг в сутки).

2.1.2. Борьба с ишемическими осложнениями

При развитии ишемических расстройств и присоединении осложнений (инфаркт миокарда, тромбоз центральных и периферических сосудов, ретинопатия) проводится лечение гепарином, антиагрегантами, тромболитиками.

О назначении фибринолитиков и гепарина при инфаркте миокарда см. в гл. "Лечение инфаркта миокарда". В остальных случаях доза гепарина составляет 30,000-40,000 ЕД в сутки в виде подкожных инъекций (4 инъекции). Курс лечения гепарином — 4-6 недель, отменяют гепарин медленно, уменьшая разовую дозу без сокращения числа инъекций. При лечении гепарином следует учитывать, что преднизолон является антагонистом гепарина, а цитостатики, бруфен, индометацин и другие НПВС потенцируют его действие.

Наряду с антикоагулянтами назначают антиагреганты, чаще курантил 225-400 мг в сутки с последующим снижением дозы до 75-100 мг в сутки в течение нескольких месяцев.

При хронических формах болезни назначают ангиопротекторы (продектин, теоникол, компламин и др.), препараты никотиновой кислоты (никошпан), обладающие сосудорасширяющим действием.

При снижении мозгового кровообращения назначаются цереброангиокорректоры (кавинтон, стугерон) по 1 таблетке 3-4 раза в день в течение 2-3 месяцев.

2.1.3. Лечение артериальной гипертензии

Лечение артериальной гипертензии проводится так, как это описано в гл. "Лечение гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензий".

В настоящее время целесообразным считается лечение ингибиторами АПФ (капотен и др.), антагонистами кальция.

2.2. Хирургическое лечение

Показаниями к хирургическому лечению являются:

- реноваскулярная или коарктационная артериальная гипертензия;
- выраженная ишемия головного мозга, конечностей, органов брюшной полости.

Наиболее целесообразным считается выполнение резекции пораженного сегмента сосуда с протезированием.

Противопоказаниями к операции являются: сердечная недостаточность, коронарная недостаточность, далеко зашедшие изменения сосудов.

3. Лечение гигантоклеточного темпорального артериита

Гигантоклеточный темпоральный артериит (болезнь Хортона) — системное заболевание почти исключительно лиц пожилого и старческого возраста, характеризующееся гранулематозным гигантоклеточным воспалением средней оболочки аорты и отходящих от нее крупных артерий, преимущественно бассейна сонных артерий (височных, черепных и др.), и нередким сочетанием с ревматической полимиалгией.

Наиболее эффективным методом лечения больных височным артериитом является применение *глюкокортикоидов*. Выбор подавляющей дозы глюкокортикоидов зависит от поражения органа зрения или крупных артериальных стволов.

При неосложненном височном артериите начальная доза преднизолона составляет 30-40 мг в сутки, при нарушении зрения суточную дозу преднизолона повышают до 40-60 мг. При поражении крупных артериальных стволов прогноз хуже, чем при неосложненном височном артериите, поэтому подавляющая доза преднизолона может составить 60-80 мг в сутки. Дозу преднизолона начинают снижать после достижения клинико-лабораторной ремиссии, т.е. через 4-6 недель. Лечение преднизолоном при височном артериите лучше проводить дробным методом, т.е. распределять суточную дозу преднизолона на 4 приема. Снижение дозы преднизолона производится медленно — по 1.25 мг каждые 3 дня. Лечение поддерживающими дозами преднизолона проводят не менее 2 лет. Через 2 года при отсутствии клинико-лабораторных признаков болезни преднизолон можно отменить при условии постоянного контроля за больным не менее 1 года (табл. 16).

Табл. 16. Схема лечения преднизолоном больных височным артериитом и ревматической полимиалгией (суточные дозы в мг)

Клиническая форма	Время, месяцы								
	1	2	3	4	5	6	7-12	13-18	19-24
Височный артериит	30	20	15	15	10	10	10	7.5	7.5-5.0
Височный артериит с поражением глаз	40	35	30	25	20	15	15	10	7.5
Ревматическая полимиалгия	20	15	10	7.5	5	5	2.5	2.5	2.5

В периоде поддерживающего лечения преднизолоном применяются аминохинолиновые соединения. При остром течении заболевания, быстром нарастании глазных симптомов или тяжелых общих проявлениях болезни показана внутривенная пульсовая терапия большими дозами метилпреднизолона: по 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день в течение 3 дней с последующим переводом больного на пероральный прием преднизолона в дозе 80 мг в сутки.

В случае развития стойких сосудистых изменений в связи с облитерацией пораженных артерий рекомендуются ангиопротекторы (продектин, компламин) и антиагреганты (трентал, курантил).

4. Лечение ревматической полимиалгии

Ревматическая полимиалгия — синдром, характеризующийся болями в мышцах плечевого или тазового пояса, вызывающими ограничение движений, и сопровождающийся значительным уве-

личением СОЭ, а также общими симптомами — лихорадкой, похуданием, депрессией.

Существует мнение, что ревматическая полимиалгия является вариантом гранулематозного гигантоклеточного темпорального артериита.

Лечение ревматической полимиалгии заключается в назначении преднизолона в начальной дозе 15 мг с последующим снижением ее после наступления ремиссии (см. выше). Лечение длится около 10-15 месяцев.

5. Лечение эозинофильного гранулематозного васкулита

Эозинофильный гранулематозный васкулит — системное воспалительное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением легочных сосудов различного калибра с формированием гранулем в их стенках и периваскулярно, эозинофильными инфильтратами и эозинофилией, частым развитием бронхиальной астмы (В. А. Насонова, 1988). Заболевание занимает промежуточное положение между некротизирующими васкулитами и гранулематозными ангиитами. Возможно вовлечение сердца в патологический процесс (перикардит с эозинофильными гранулемами, пристеночный эндокардит).

Лечение заболевания комплексное с применением преднизолона и цитостатиков.

При поражении легких, ЖКТ, кожи, почек лечение начинают с преднизолона. Подавляющая доза преднизолона составляет 60 мг в сутки, через 1-2 недели переходят на интермиттирующий прием преднизолона с постоянным снижением дозы. Через 3 месяца при улучшении состояния дозу продолжают снижать до поддерживающей и оставляют на длительный срок. При отсутствии эффекта от преднизолона и особенно в случае присоединения недостаточности кровообращения, нарушения проводимости, признаков диффузного поражения ЦНС назначается *гидроксимочевина* по 0.5-1 г в сутки внутрь. При снижении числа лейкоцитов до $10 \cdot 10^9$ - $6 \cdot 10^9$ л⁻¹ переходят на прием препарата через 2 дня на 3-й или отменяют его на 2-3 месяца. Помимо гидроксимочевины можно использовать другие цитостатики — азатиоприн, циклофосфамид (как при узелковом периартериите).

При развитии синдрома бронхиальной астмы назначают бронходилататоры (см. гл. "Лечение бронхиальной астмы"). Для профилактики тромбозмембранных осложнений назначаются антикоагулянты, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота по 0.15-0.25 г в сутки, курантил по 225-400 мг в сутки).

Лечение синдрома Гудпасчера

Синдром Гудпасчера — системный васкулит (капиллярит) с преимущественным поражением легких и почек по типу геморрагического пневмонита и гломерулонефрита.

Лечение заключается в назначении преднизолона до 100 мг в сутки в сочетании с цитостатическими препаратами, обладающими иммунодепрессантными свойствами (азатиоприн или циклофосфамид по 150-200 мг в сутки).

При развитии почечной недостаточности показаны гемодиализ и трансплантация почки. В последние годы применяются плазмаферез в сочетании с иммунодепрессантами и пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день в течение 3 дней).

В целом прогноз заболевания остается все же неблагоприятным, смерть наступает через 0.5-1 год от начала болезни при явлениях легочно-сердечной или почечной недостаточности.

Лечение облитерирующего тромбангиита

Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) — системное воспалительное заболевание сосудов среднего калибра (артерий и вен) с преимущественным поражением конечностей.

Е. Н. Семенкова (1988) рекомендует следующую лечебную тактику при этом заболевании:

- при преимущественно периферических формах болезни используются антикоагулянты, антиагреганты, НПВС;
- при быстро прогрессирующей висцеральной патологии (повторные инфаркты миокарда, абдоминалгии) и лабораторных признаках активности к вышеизложенной терапии добавляют преднизолон; при неэффективности преднизолона назначают цитостатики.

Лечение преднизолоном проводят в дозах 15-30 мг в сутки, постепенно снижая дозу (после наступления ремиссии) и присоединяя НПВС. Продолжительность лечения преднизолоном не превышает нескольких месяцев.

Азатиоприн назначается в начальной суточной дозе 10 мг, лечение поддерживающими дозами (50-75 мг в сутки) продолжают 6-8 месяцев.

Кроме того, при всех формах облитерирующего тромбангиита применяют антикоагулянты (гепарин) и антиагреганты (курантил, трентал).

Вначале проводят курс внутривенных вливаний трентала капельно (200-300 мг) из 10-15 инъекций, затем переходят на прием препарата внутрь до 600 мг в сутки с последующим длительным (до 6 месяцев) приемом поддерживающей дозы препарата (200-300 мг в сутки).

Целесообразно эту терапию дополнять внутривенным введением реополиглюкина, который обладает антиагрегантным эффектом.

Кроме того, больным показаны лечение ангиопротекторами (продектин, компламин и др.) и гипербарическая оксигенация.

Лечение болезни Бехчета

Болезнь Бехчета — своеобразный симптомокомплекс, включающий рецидивирующий афтозный стоматит, некротически-язвенные изменения в слизистой оболочке половых органов и воспалительное поражение глаз (увеит).

Наряду с классической триадой клиника болезни Бехчета в последние годы дополнена описанием синовита, кожного васкулита, менингоэнцефалита, поражения крупных артерий и вен, кишечника.

Выявлению болезни помогают диагностические критерии O'Duffy и Goldstain (1976): 1) рецидивирующий афтозный стоматит; 2) афтозные язвы в области половых органов; 3) увеит; 4) синовит; 5) кожный васкулит; 6) менингоэнцефалит. Среди этих критериев рецидивирующий афтозный стоматит является обязательным.

И. А. Шапов (1993) рекомендует следующую схему лечения болезни Бехчета.

1. Бонафтон в таблетках по 0.1 г или ацикловир в таблетках по 0.2 г по 1 таблетке 3 раза в день через 1 ч после еды, курс лечения — 20 дней. Эти противовирусные средства назначаются в связи с предполагаемой вирусной природой заболевания.

2. Одновременно:

а) антибиотик широкого спектра действия *рифампицин* внутрь по 2 капсулы (по 0.15 г) 2 раза в день в течение 20 дней или тавегил по 1 таблетке (0.25 г) 2 раза в день в течение 20 дней;

б) *супрадин* или *олиговит* по 1 драже в день во время еды в течение 3-4 месяцев;

в) *ретаболил* внутримышечно 1 мл 1 раз в 10 дней в течение 2 месяцев;

г) *аевит* 1 мл 1 раз в день внутримышечно в течение 20 дней;

д) *колхицин* по 0.5 мг в таблетках 2 раза в день после еды в течение многих месяцев и даже лет;

е) *делагил* по 1 таблетке после ужина в течение 3-4 месяцев, а при необходимости 10 месяцев.

3. Если через 1.5-2 месяца не будет хорошего эффекта от такого лечения, продолжить прием колхицина, делагила, олиговита или супрадина и добавить преднизолон в дозе 1 мг/кг.

4. Если через 1.5-2 месяца не будет хорошего эффекта от такого лечения, возможно добавление *циклофосфамида* внутривенно 100-125 мг ежедневно до суммарной дозы 14 г или *лейкерана* по 0.2 г в сутки в течение нескольких лет.

5. Возможно назначение симптоматических средств, местной терапии (гепариновая, индометациновая мази, полоскания и т.д.).

Лечение болезни Бехтерева

Болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит) — системное заболевание, характеризующееся хроническим воспалительным поражением суставов, позвоночника, крестцово-подвздошного сочленения и околопозвоночных тканей с анкилозированием межпозвоночных суставов, образованием кифоза, развитием тугоподвижности, а при тяжелом течении заболевания — полной потерей подвижности позвоночника (Л. Т. Пяй, 1987).

Лечебная программа при болезни Бехтерева.

1. Режим.
2. Применение НПВС.
3. Лечение глюкокортикоидами.
4. Лечение сульфасалазином.
5. Лечение негормональными иммунодепрессантами.
6. Противоспастическая миорелаксирующая терапия.
7. ЛФК, массаж, физиотерапевтическое лечение.
8. Санаторно-курортное лечение.

1. Режим

Больному рекомендуется вести нормальный активный образ жизни, заниматься такими видами спорта, как плавание, теннис, волейбол (Currey, 1986). Необходимо постоянно следить за осанкой. Постель должна быть жесткой, а лицам, занимающимся канцелярской работой, надо периодически вставать из-за стола, чтобы изменить неблагоприятную для позвоночника вынужденную позу. При резком обострении заболевания и выраженном болевом синдроме больные нуждаются в постельном режиме, но даже в этот период следует постоянно заниматься с методистом по лечебной физкультуре для предотвращения тяжелых нарушений осанки и функции позвоночника.

После стационарного лечения больной должен проходить санаторно-курортное лечение и далее наблюдаться в поликлинике.

2. Применение НПВС

НПВС обладают выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием, проявляют мягкий иммунодепрессантный эффект (см. в гл. “Лечение ревматоидного артрита”). Считается, что такие препараты, как *индометацин* и *фенилбутазон*

(бутадиион) оказывают почти специфическое воздействие при анкилозирующем спондилите.

В отличие от ревматоидного артрита подавление клинической симптоматики часто бывает быстрым и практически полным. Многие больные принимают эти средства в течение месяцев и лет, они улучшают самочувствие даже на поздних стадиях болезни.

В связи с выраженным лечебным эффектом НПВС при болезни Бехтерева их применение имеет даже диагностическое значение.

Рекомендуется применять бутадиион или реопирин (пирабутол) по 1 таблетке 4 раза в день, при сильных болях можно вводить реопирин внутримышечно по 5 мл.

В связи с выраженными побочными действиями пиразолоновых соединений (лейкопения, гастроэнтеропатия, гематурия) их следует применять не более 2 недель, переходя затем на прием индометацина (метиндола) внутрь по 50 мг 3-4 раза в день или в виде свечей по 50 мг 2 раза в день. Удобен прием препарата *метиндол-ретард* по 0.075 г 2 раза в день. Возможно также применение вольтарена, бруфена и других НПВС.

О побочных действиях НПВС см. гл. “Лечение ревматоидного артрита”.

3. Лечение глюкокортикоидами

Глюкокортикоиды показаны при высокой активности болезни и отсутствии эффекта от лечения НПВС. В этом случае М. Г. Астапенко (1988) рекомендует внутрисуставное введение *гидрокортизона* при активном и длительном артрите (по 125 и 50 мг в крупные и средние суставы), а также других препаратов длительного действия (*кеналог* по 40 и 20 мг соответственно). При наличии выраженного полиартрита с сильными болями и припухлостью к НПВС иногда добавляют преднизолон (15-20 мг) на короткое время. В. М. Чепой (1990) в этом случае рекомендует меньшую дозу преднизолона (5-7.5 мг в сутки).

При очень высокой активности болезни и неэффективности лечения можно проводить пульс-терапию *преднизолоном* (вводится внутривенно капельно 1 г преднизолона 1 раз в день в течение 3 дней).

4. Лечение сульфасалазином

В последние годы в качестве базисного препарата, действующего на патогенетические механизмы заболевания, стали применять *сульфасалазин* по 2-3 г в день в течение нескольких месяцев. Подробнее см. в гл. “Лечение ревматоидного артрита”.

5. Лечение негормональными иммунодепрессантами

Показаниями к назначению негормональных иммунодепрессантов (цитостатиков) являются: тяжелое течение заболевания с лихорадкой и висцеритами (М. Г. Астапенко, 1988). Применяются *азатиоприн* (имуран) по 50-100 мг в сутки, *циклофосфамид* по 50-100 мг в сутки, *хлорбутин* (лейкеран) по 5-10 мг в сутки. Лечение продолжается в течение 2-3 месяцев, дозы уменьшаются при наступлении значительного улучшения. Лечение проводится под обязательным контролем анализа крови (возможен цитопенический синдром).

6. Лечение мышечного спазма

Для расслабления мышечного спазма назначают *изопретан* по 0.25 г 2-3 раза в день, *скутамил-С* по 1 таблетке 3 раза в день, а также массаж мышц спины.

7. Лечебная физкультура, массаж, физиотерапия

Лечебная гимнастика и кинезотерапия должны проводиться систематически и ежедневно 1-2 раза в день по 30 мин, что позволяет уменьшить функциональную недостаточность позвоночника и суставов. Хорошим лечебным методом является ЛФК в бассейне, что позволяет достигнуть расслабления мышц, а также ЛФК в аппарате "угуль" ("сухой бассейн"), когда больной делает упражнения, будучи подвешенным на специальных подвесах, в лежачем или сидячем положении (при этом полностью расслабляются мышцы, снимается болевой синдром, увеличивается подвижность в пораженных суставах).

Массаж мышц спины снижает боли в позвоночнике, уменьшает мышечную ригидность, укрепляет мышцы.

Физиотерапевтическое лечение назначается при минимальной активности или в неактивной фазе заболевания: ультразвук, фонофорез с гидрокортизоном, токи Бернара, индуктотермия, рефлексотерапия, магнитотерапия. В последние годы с большим эффектом применяется лазерная терапия.

При низкой активности заболевания и в стадии относительной ремиссии хороший эффект дают бальнеотерапия (сероводородные, радоновые ванны) и грязелотерапия.

8. Санаторно-курортное лечение

В неактивной стадии болезни и при сохраненной способности больного к самообслуживанию показано санаторно-курортное ле-

чение. Больному рекомендуется ежегодное лечение радоновыми ваннами (Цхалтубо, Хмельники, Пятигорск), сероводородными ваннами (Сочи, Пятигорск, Нальчик, Кемери), грязями (Саки, Евпатория).

Противопоказаниями к санаторно-курортному лечению являются высокая активность болезни, поражение внутренних органов.

9. Диспансеризация

Больные болезнью Бехтерева подлежат диспансеризации у ревматолога. Больные с периферической формой заболевания осматриваются 1 раз в 1-2 месяца, с центральной формой — 1 раз в 4-6 месяцев, с поражением глаз и внутренних органов — ежемесячно. Рентгенография суставов и позвоночника проводится 1 раз в год. Периодически больные осматриваются урологом и окулистом. При наличии обострения и неэффективности амбулаторного лечения решается вопрос о стационарном лечении.

Лечение эндокринных болезней

Лечение сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) — эндокринное заболевание, обусловленное абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, что приводит к нарушению всех видов обмена веществ, прежде всего углеводного, поражению сосудов (ангиопатиям), нервной системы (нейропатиям), а также других органов и тканей.

Абсолютная инсулиновая недостаточность характеризуется недостаточной секрецией инсулина β -клетками островков Лангерганса и, следовательно, значительным снижением содержания инсулина в крови. При абсолютной инсулиновой недостаточности больные нуждаются в постоянном лечении инсулином (ИЗСД).

Относительная инсулиновая недостаточность характеризуется резистентностью периферических тканей к инсулину и нормальной или повышенной секрецией инсулина, нормальным или повышенным содержанием инсулина в крови. Для лечения относительной инсулиновой недостаточности не требуется применение препаратов инсулина (ИНСД), компенсация нарушенного обмена достигается диетотерапией и пероральными гипогликемизирующими средствами.

Основным принципом лечения больных сахарным диабетом является компенсация нарушенного обмена веществ, потому что достижение компенсации задерживает или предупреждает развитие микро- и макроангиопатий, ретинопатии, нейропатии, поражение других органов и систем, развитие коматозных состояний, позволяет сохранить трудоспособность больных и “нормальную жизнь” (работу, социальную жизнь, семью и интерес к жизни).

Из практических соображений целесообразно различать критерии максимальной (полной, строгой) и менее строгой компенсации сахарного диабета.

Критерии максимальной компенсации сахарного диабета.

1. Хорошее самочувствие больного.
2. Сохранение работоспособности.
3. Нормальная масса тела больного (индекс Кетле¹ составляет 20-24.9).
4. Отсутствие у больного гипогликемии в течение суток.
5. Показатели гликемии натощак — 4.4-6.1 ммоль/л, а в течение суток и через 2 ч после еды — не более 8 ммоль/л.
6. Отсутствие гликозурии.
7. Содержание гликозилированного гемоглобина не превышает 6.5%.

¹ Индекс Кетле равен массе тела (в кг), деленной на рост (в м) в квадрате.

8. Содержание общего холестерина в крови не превышает 5.2 ммоль/л, триглицеридов — 1.7 ммоль/л.

Критерии максимальной компенсации должны быть достигнуты у больных:

- с легкой формой ИНСД;
- с ИНСД средней степени тяжести.

Компенсация ИЗСД, особенно лабильно протекающего, в соответствии с вышеизложенными критериями не всегда целесообразна, так как возможно развитие гипогликемии в течение суток.

Критерии менее строгой компенсации сахарного диабета.

1. Гликемия натощак составляет не более 7.8 ммоль/л, в течение суток и через 2 ч после еды — не более 10 ммоль/л, при выраженной ИБС — не более 11 ммоль/л, содержание гликозилированного гемоглобина не превышает 7.5%.

2. Гликозурия не превышает 0.5% (не более 10-15 г глюкозы за сутки).

3. Остальные критерии те же, что и при максимальной компенсации сахарного диабета.

Таким образом, в приведенных критериях допускается небольшая гипергликемия натощак и в течение суток и незначительная гликозурия во избежание развития у больных гипогликемии.

В соответствии с менее строгими критериями достигается компенсация у больных, страдающих ИЗСД, в том числе в сочетании с выраженными формами ИБС, а также у лиц с ИЗСД, не чувствующих первых проявлений гипогликемии.

Лечебная программа при сахарном диабете.

1. Режим физической активности.
2. Лечебное питание в пределах стола № 9 и использование сахарозаменителей.
3. Лечение препаратами инсулина (при ИЗСД), трансплантация β-клеток, применение биостатора, микродозаторов инсулина.
4. Лечение пероральными гипогликемизирующими средствами (при ИНСД).
5. Фитотерапия.
6. Физиотерапевтическое лечение и иглоукалывание в целях стимуляции инсулярного аппарата.
7. Эфферентные методы лечения, ультрафиолетовое облучение крови, иммунотропная терапия.

8. Нормализация обмена липидов, белков, витаминов, микроэлементов.
9. Лечение ангиопатий, нейропатий, нарушений половой функции.
10. Санаторно-курортное лечение.
11. Рациональная психотерапия.
12. Обучение больного, самоконтроль.
13. Диспансеризация.

1. Режим

Режим физической активности оказывает положительное влияние на больных сахарным диабетом. Факторами, обуславливающими благоприятное воздействие физической нагрузки, являются:

- частичное усвоение глюкозы без инсулина в работающих мышцах;
- повышение связывания инсулина эритроцитами;
- снижение уровня гликемии;
- уменьшение потребности в инсулине;
- значительное увеличение утилизации жирных кислот и кетонных тел в работающих мышцах;
- повышение толерантности к углеводам.

Больным сахарным диабетом разрешаются следующие виды физических нагрузок:

- утренняя гигиеническая гимнастика (комплекс из 8-10 упражнений с 4-6-кратным повторением), продолжительность занятий — 10-15 мин;
- дозированная ходьба (по ровной местности 2-3 км со скоростью 80-90 шагов в минуту, по возвышенной местности под углом до 10 ° 1-2 км со скоростью 60-70 шагов в минуту). Если позволяет состояние сердечно-сосудистой системы и кровообращения в нижних конечностях, можно ходить до 10-12 км в сутки;
- езда на велосипеде (по ровной местности до 10-12 км со скоростью 10 км/ч);
- плавание (в медленном темпе 5-10 мин со скоростью 10-30 м/мин, с отдыхом через каждые 2-3 мин);

- ходьба на лыжах (по ровной местности при температуре 10 °С и скорости ветра не более 5 м/с на расстояние 5-6 км со скоростью до 6 км/ч);
- катание на коньках (со скоростью до 15 км/ч, время непрерывного катания — до 20 мин);
- спортивные игры (бадминтон — 5-30 мин в зависимости от возраста, волейбол — 5-20 мин, теннис — 5-20 мин, городки — 15-40 мин).

Противопоказаны все виды тяжелой атлетики, силовые виды спорта, особенно при диабетической ретинопатии, альпинизм, марафонский бег. Не рекомендуется участие в спортивных состязаниях, так как они сопровождаются большими физическими и психоэмоциональными нагрузками, что способствует гиперсекреции контринсулярных гормонов (катехоламины, соматотропин, глюкагон, кортизол, тироксин, трийодтиронин), развитию кетоацидоза и декомпенсации диабета. С другой стороны, при чрезмерной физической нагрузке возникает опасность развития гипогликемии.

Больным престарелого возраста рекомендуются прогулки, работа в саду, огороде.

Противопоказаниями для физических нагрузок при сахарном диабете являются:

- гипергликемия выше 15 ммоль/л;
- гипогликемические состояния;
- кетоацидоз;
- синдром Сомоджи при передозировке инсулина.

2. Лечебное питание и сахарозаменители

Больному сахарным диабетом назначается лечебное питание в пределах стола № 9.

Общие требования к диете:

- должна быть физиологичной по составу продуктов, изокалорийной при ИЗСД и субкалорийной при ИНСД;
- пищу следует принимать 4-5 раз в течение суток;
- необходимо исключить легкоусвояемые углеводы;
- содержать достаточное количество клетчатки;
- из общего количества жиров 40-50% должны быть растительного происхождения.

Основные принципы лечебного питания следующие.

2.1. Определение суточной энергетической ценности рациона

Суточный рацион больного должен обеспечить все энергетические потребности организма и поддержание “идеальной” массы тела (т.е. нормальной массы, характерной для данного человека с учетом его пола, роста). Расчет энергетической ценности рациона производится в зависимости от массы тела больного и характера его деятельности.

Для расчета суточной энергетической ценности рациона можно воспользоваться одной из следующих методик.

2.1.1. Методика расчета суточной энергетической ценности рациона по Dunkmeijer H. F. (1983)

Вначале рассчитывается базальный энергетический баланс (БЭБ), т.е. суточное количество энергии, необходимое для поддержания основного обмена. БЭБ зависит от фенотипа больного (табл. 17).

Табл. 17. Зависимость базальной энергетической потребности от фенотипа

Фенотип	Количество жира в массе тела, %	Количество энергии в сутки, ккал/кг
Худой	5-10	25
Нормальный	20-25	20
Ожирение I-II ст.	30-35	17
Ожирение III-IV ст.	40	15

О фенотипе можно судить по индексу Кетле (см. выше). При нормальной массе тела (нормальном фенотипе) индекс Кетле составляет 20-24.9; при ожирении I-II ст. индекс Кетле равен 25-29.9; при ожирении III-IV ст. — более 30. Если индекс Кетле менее 20, фенотип больного можно обозначить как “худой”.

Для того чтобы рассчитать БЭБ, необходимо после определения фенотипа умножить энергетическую потребность (в ккал/кг) на массу тела (в кг).

Для того чтобы рассчитать суточную энергетическую ценность рациона, необходимо к БЭБ добавить определенное количество килокалорий в зависимости от характера выполняемой работы (табл. 18).

Табл. 18. Расчет суточной энергетической ценности рациона в зависимости от характера выполняемой работы

Характер работы	Суточная энергетическая ценность рациона, ккал
Очень легкая	БЭБ + $\frac{1}{8}$ БЭБ
Легкая	БЭБ + $\frac{1}{3}$ БЭБ
Среднетяжелая	БЭБ + $\frac{1}{2}$ БЭБ
Тяжелая	БЭБ + $\frac{2}{3}$ БЭБ

Характер работы	Суточная энергетическая ценность рациона, ккал
Очень тяжелая	БЭБ+БЭБ

Примечание. Больным сахарным диабетом тяжелая и очень тяжелая работа противопоказана.

По характеру трудовой деятельности все профессии можно разделить на пять групп:

I группа (очень легкая работа) — работники умственного труда: административно-управленческий аппарат, бухгалтеры, научные работники, врачи (нехирургического профиля), юристы, художники и т.п.

II группа (легкая работа) — работники, занятые легким физическим трудом или преимущественно умственным трудом в сочетании с незначительными физическими усилиями: работники сферы обслуживания, медсестры, санитарки, швеи, агрономы, работники радиоэлектронной промышленности, домашние хозяйки и т.п.

III группа (среднетяжелая работа) — хирурги, рабочие-станочники, текстильщики, наладчики, слесари, работники коммунально-бытового обслуживания, пищевой промышленности и т.п.

IV группа (тяжелая работа) — строительные рабочие, металлурги, рабочие деревообрабатывающей, нефтяной, газовой промышленности, механизаторы сельского хозяйства и т.п.

V группа (очень тяжелая работа) — каменщики, землекопы, бетонщики, чернорабочие, грузчики и т.п.

2.1.2. Определение суточной энергетической ценности рациона с учетом идеальной массы и характера работы больного

Для определения суточной энергетической ценности рациона рекомендуется воспользоваться табл. 19.

Чтобы рассчитать суточную энергетическую ценность рациона, необходимо определить характер трудовой деятельности больного и умножить его идеальную массу тела на соответствующую величину, взятую из таблицы.

Табл. 19. Расчет энергетической ценности рациона с учетом идеальной массы тела и характера работы

Профессиональная группа	Характер трудовой деятельности	Количество ккал на 1 кг идеальной массы тела
I	Очень легкая	20
II	Легкая	25
III	Среднетяжелая	30
IV	Тяжелая	40
V	Очень тяжелая	45-60

По данным П. Петридиса (1976), потребность в калориях в зависимости от характера работы из расчета на 1 кг идеальной массы тела:

- при физическом покое — от 20 до 24 ккал;
- при легкой физической работе — от 28 до 32 ккал;
- при работе средней тяжести — до 37 ккал;
- при тяжелом физическом труде — от 45 до 50 ккал.

Для определения идеальной массы тела применяются следующие формулы.

Формула Брейтмана:

идеальная масса тела (кг) = рост (см) $\times$ 0.7 — 50.

Индекс Брока в упрощенном варианте выглядит следующим образом:

идеальная масса тела (кг) = рост (см) — 100.

Однако в таком виде эта формула весьма неточна. Целесообразно пользоваться полной формулой (табл. 20).

Табл. 20. Определение идеальной массы тела по Брока

Рост, см	Идеальная масса тела, кг
156-165	рост — 100
166-175	рост — 105
176-185	рост — 110
186 и более	рост — 115

Можно воспользоваться модификацией индекса Брока, предложенной К. Гамбш и М. Фидлер (1981):

идеальная масса тела (кг)

для мужчин = [рост (см) — 100] — 10%;

для женщин = [рост (см) — 100] — 15%.

Разумеется, при определении суточной энергетической ценности рациона по разным методикам разница между полученными результатами может составлять 200-500 ккал в сутки. Поэтому рассчитанная энергетическая ценность рациона является исходной и далее должна корректироваться в зависимости от динамики массы тела. Суточную энергетическую ценность в дальнейшем следует уменьшить больным с избыточной массой тела, если она не снижается, и увеличить больным с недостаточной массой тела, если она не повышается.

2.2. Распределение приема пищи в течение дня

Одним из необходимых условий диетотерапии больных сахарным диабетом является дробное питание и дробное введение углеводов на фоне лечения инсулином или сахароснижающими

пероральными препаратами. Количество приемов пищи в течение суток — 4-6 раз.

Наиболее часто применяется 5-разовый прием пищи со следующим распределением суточной энергетической ценности:

I завтрак — 25%;

II завтрак — 15%;

обед — 30%;

ужин — 20%;

II ужин — 10%.

Такое распределение пищи наиболее целесообразно при лечении инсулином, при этом углеводистую пищу необходимо принимать в момент начала действия и во время проявления максимального эффекта инсулина. При лечении пероральными гипогликемизирующими средствами, которые действуют более равномерно, количество приемов пищи можно сократить до 4.

М. И. Балаболкин (1994) наиболее рациональным считает 4-разовое питание при сахарном диабете. В этом случае рацион распределяется следующим образом:

на завтрак — 30% суточной энергетической ценности;

на обед — 40%;

на полдник — 10%;

на ужин — 20%.

Больным ИНСД, которые лечатся только диетой, можно разрешить 3-разовое питание, однако 4-5-кратный прием пищи более целесообразен, так как позволяет избежать больших перепадов содержания глюкозы в крови.

2.3. Расчет основных ингредиентов пищи в суточном рационе

Соотношение основных ингредиентов пищи в суточном рационе больного практически не отличается от такового в рационе здорового человека, т.е. 60% суточной энергетической ценности обеспечивается углеводами, 24% — жирами, 16% — белками.

Для того чтобы рассчитать необходимое больному суточное количество белков, жиров и углеводов, нужно долю суточной энергетической ценности (в ккал), обеспеченную белками, разделить на 4 (1 г белков при сгорании дает 4 ккал), обеспеченную углеводами — также на 4 (1 г углеводов при сгорании дает 4 ккал), обеспеченную жирами — на 9 (1 г жиров при сгорании дает 9 ккал).

Пример расчета суточного рациона. Больной работает художником, имеет рост 1.76 м, массу тела 72 кг.

Определяем индекс Кетле: $72:(1.76)^2 = 23.2$.

Индекс Кетле соответствует нормальному фенотипу.

Определяем БЭБ (см. табл. 17): $20 \times 72 = 1440$ ккал.

С учетом характера работы (очень легкая) рассчитываем суточную энергетическую ценность рациона: $БЭБ + \frac{1}{6}БЭБ = 1680$ ккал.

Определяем долю суточной энергетической ценности, обеспеченной

- белками: 16% от 1680 ккал = 269 ккал;

- жирами: 24% от 1680 ккал = 403 ккал;

- углеводами: 60% от 1680 ккал = 1008 ккал.

Далее находим суточное количество белков, жиров и углеводов, которое должно быть в рационе больного. Суточное количество белков: $269:4 = 67$ г; жиров: $403:9 = 45$ г; углеводов: $1008:4 = 252$ г.

Далее следует рассчитать количество продуктов, необходимое для обеспечения суточной энергетической ценности рациона. Для этого используют специальные таблицы, в которых указаны состав и энергетическая ценность продуктов (табл. 21).

Табл. 21. Состав (г) и энергетическая ценность (ккал/100 г) продуктов (В. Р. Клячко, 1974)

Продукты	Состав			Энергетическая ценность
	белки	жиры	углеводы	
Хлеб пшеничный	5.9	1.5	43.1	215
Хлеб ржаной	5.0	1.0	42.5	204
Булка белая	8.7	1.9	51.6	265
Сухари	10.6	1.4	66.9	321
Печенье несдобное сухое	12.0	14.6	58.4	424
Мука пшеничная	9.1	0.8	70.4	333
Мука ржаная	8.9	1.5	67.3	326
Макаронные изделия	9.3	0.8	70.9	336
Крупа овсяная	11.0	6.1	62.0	356
Крупа манная	9.5	0.7	70.1	333
Крупа гречневая	10.6	2.3	64.4	329
Пшено	10.1	2.3	66.5	335
Рис	6.4	0.9	72.5	332
Фасоль	19.6	2.0	51.4	310
Горох	19.8	2.2	50.8	310
Чечевица	20.4	1.6	50.9	307
Сахар	—	—	95.5	390
Мед	0.3	—	77.7	320
Варенье клубничное	0.3	—	71.2	294
Шоколад молочный	5.8	37.5	47.6	568
Какао	19.9	19.0	38.4	416
Говядина отварная	23.0	13.3	0.1	218
Говядина жареная	25.3	12.6	0.8	224
Мясо курицы	17.4	12.3	—	185
Мясо утки	9.6	49.8	—	507
Мясо гуся	11.8	36.9	—	392
Свинина тощая	13.2	20.2	—	245
Свинина жирная	12.2	35.6	—	381
Печень говяжья	14.7	2.9	—	87

Продукты	Состав			Энергетическая ценность
	белки	жиры	углеводы	
Печень свиная	15.9	3.4	—	97
Язык говяжий	11.5	11.4	—	153
Ветчина	14.4	32.9	—	365
Сосиски говяжьи	10.5	18.2	0.4	204
Колбаса отдельная	10.6	14.2	1.1	180
Колбаса полукопченая	13.3	33.2	—	363
Колбаса докторская	13.7	22.8	—	260
Треска	14.9	0.4	—	65
Щука	15.9	0.6	—	71
Камбала	15.7	3.0	—	90
Карп	16.0	3.6	—	96
Судак	19.0	0.8	—	83
Хек	16.6	2.2	—	86
Сельдь нежирная	19.1	6.5	—	135
Кальмар (филе)	18.0	0.3	—	75
Паста "Океан"	18.9	6.8	—	137
Морская капуста	0.9	0.2	—	5
Вобла вяленая	40.3	4.4	—	206
Икра кетовая	26.7	13.0	—	230
Молоко цельное	2.8	3.5	4.5	62
Простокваша	2.8	3.2	4.1	58
Простокааша нежирная	2.9	—	4.6	30
Кефир жирный	2.8	3.2	4.1	59
Кефир нежирный	3.0	0.05	3.8	30
Творог полужирный	16.7	9.0	1.3	156
Творог нежирный	18.0	0.6	1.5	86
Творог диетический	16.0	11.0	1.0	170
Сыр каунасский	28.3	14.7	—	253
Сыр костромской	26.8	27.3	—	361
Сыр пошехонский	26.0	26.5	—	350
Сыр голландский	22.6	25.7	2.1	339
Сыр плавленый	24.0	13.5	—	326
Сметана	2.1	28.2	3.1	281
Масло сливочное	1.3	72.5	0.9	661
Масло подсолнечное	—	93.8	—	872
Маргарин	0.4	77.1	0.4	748
Капуста белокочанная	1.5	—	5.2	27
Капуста квашеная	1.0	—	4.5	23
Картофель	1.7	—	20.0	89
Лук репчатый	0.2	—	11.9	50
Морковь	1.3	0.1	7.0	33
Огурцы	0.8	—	3.0	15
Петрушка	3.7	—	8.1	45
Редис	1.2	—	4.1	20
Салат	1.5	—	2.2	14
Свекла	1.1	—	10.3	47
Кабачки	0.5	—	3.5	16

Продукты	Состав			Энергетическая ценность
	белки	жиры	углеводы	
Редис	1.0	—	3.9	20
Помидоры	0.5	—	4.0	18
Грибы белые свежие	4.6	0.5	3.0	32
Грибы белые сушеные	30.4	3.8	22.5	252
Укроп	2.5	0.5	4.5	32
Щавель	1.5	—	5.3	28
Яблоки	0.3	—	11.5	48
Дыни	0.5	—	8.6	37
Арбузы	0.4	—	8.8	38
Апельсины	0.8	—	9.2	41
Лимоны	0.8	—	3.6	31
Мандарины	0.7	—	9.2	40
Виноград	0.3	—	16.7	70
Вишня	0.7	—	12.0	52
Черная смородина	0.7	—	9.8	43
Орехи грецкие	11.2	55.4	8.3	612
Крыжовник	0.7	—	9.9	44
Брусника	0.7	—	8.6	40
Клюква	0.5	—	4.8	28
Слива	0.8	—	9.9	54
Рябина черноплодная	1.5	—	12.0	54
Персики	0.9	—	10.4	44
Абрикосы	0.9	—	10.5	46
Алыча	0.2	—	7.4	34
Груша	0.4	—	10.7	42
Яйцо (1 шт. — 40 г)	4.2	4.5	0.2	60

После того как будет рассчитано необходимое количество продуктов на сутки, следует распределить его на 4-6 приемов в течение дня и составить меню.

2.4. Исключение из диеты продуктов, содержащих легко всасывающиеся углеводы

Из питания больного следует исключить легко всасывающиеся углеводы: сахар, конфеты, варенье, мед, торты, пирожное, мороженое, повидло, шоколад, сладкие напитки, виноградный сок, манную и рисовую каши.

Необходимость исключения из рациона этих продуктов обусловлена тем, что углеводы, в них содержащиеся, быстро всасываются и вызывают выраженную гипергликемию, которая требует гиперсекреции инсулина, способствует перенапряжению инсулярного аппарата. У больных ИЗСД такая гиперсекреция инсулина невозможна, приходится увеличивать дозу экзогенно вводимого инсулина; при ИНСД прием легко всасывающихся углеводов спо-

способствует увеличению массы тела, декомпенсации сахарного диабета, снижению функциональных возможностей β -клеток.

Если больной не может отказаться от сладкого, назначают *сахарозаменители*.

Сорбит — шестиатомный спирт, получается из растительного сырья в процессе химического синтеза аскорбиновой кислоты, усваивается без участия инсулина и не повышает существенно гликемию. Сорбит всасывается в кишечнике, участвует в обменных процессах, повышает содержание фруктозы. В печени он постепенно превращается в гликоген. Сорбит в 2-3 раза менее сладок, чем сахар, обладает антикетогенным, желчегонным, послабляющим действием. Суточная доза сорбита не должна превышать 25-30 г. Большие дозы могут активировать сорбитоловый шунт, увеличивать гипергликемию, вызывать осмотическую диарею. Энергетическая ценность 1 г сорбита равна 4 ккал.

Ксилит — пятиатомный спирт, получается при переработке растительного сырья (хлопка, кочерыжек кукурузы). Энергетическая ценность 1 г ксилита равна 4 ккал. Ксилит обладает теми же свойствами, что и сорбит, и рекомендуется в качестве сахарозаменителя в количестве 25-30 г в сутки.

Сорбит и ксилит можно применять только на фоне стойкой компенсации сахарного диабета в течение 2-3 месяцев, затем рекомендуется перерыв на 1 месяц.

Сахарин — соединение сульфобензойной кислоты, в 450 раз слаще сахара. При кипячении разлагается с образованием кислоты, сладкий вкус исчезает, поэтому сахарин добавляется только в готовые блюда. Сахарин не участвует в процессах обмена, не обладает энергетической ценностью. Он быстро всасывается и в течение 48 ч 98% вещества выводится из организма с мочой и калом в неизменном виде. Однако сахарин способен проникать через плаценту и из организма плода выводится медленнее, чем из организма матери. Канцерогенное действие сахарина не подтвердилось.

Комитет экспертов ВОЗ по пищевым продуктам считает безопасным для человека употребление сахарина в сутки до 2,5 мг/кг. У отдельных больных (обычно при дозе выше 0,15 г в сутки) сахарин может вызывать неприятный вкус во рту, полиурию. Сахарин противопоказан при болезнях печени и почек. Он выпускается в таблетках по 0,05 г и может употребляться в суточной дозе до 0,125-0,15 г.

Фруктоза — натуральный сладкий моносахарид, содержащийся в ягодах, фруктах, овощах, пчелином меде, входит в состав сахара. Более чем в 1,5 раза слаще сахара и ксилита, в 3 раза слаще сорбита. Энергетическая ценность 1 г фруктозы составляет 3,8 ккал. Обмен фруктозы не зависит от инсулина, фруктоза обладает антикетогенными свойствами. Суточная доза фруктозы не должна превышать 30 г.

Длительное употребление фруктозы, особенно в больших дозах, может привести к росту гликемии, увеличению содержания в крови атерогенных β -липопротеинов, а также молочной кислоты.

Аспартам — синтетический сахарозаменитель, состоящий из аминокислот аспарагина и фенилаланина. Он в 100-150 раз слаще сахара, не имеет энергетической ценности и побочных эффектов. Его аналогами являются *сластилин*, *сладекс*, *дульцимет*. Применяются эти сахарозаменители по 1-2 таблетки на стакан напитка (чая, кофе), компота.

Цикламаты — натриевые и кальциевые соли цикламиновой кислоты, в 30 раз слаще сахара. С 1960 по 1969 г. широко применялись в качестве сахарозаменителей в США. В зарубежной литературе имеются сообщения о том, что цикламаты могут вызывать диарею, а у лабораторных животных — рак мочевого пузыря.

В США с 1969 г. применение цикламатов запрещено, однако в Канаде и Германии они применяются.

В Германии выпускаются таблетки сахарозаменителя (Statt Zucker), содержащие 40 мг цикламата и 4 мг сахарина, 1 таблетка заменяет 1 кусочек сахара (4,4 г).

2.5. Запрещение употребления алкоголя

Употребление алкогольных напитков больному сахарным диабетом следует запретить или по крайней мере резко ограничить. Алкоголь способствует ожирению печени, ухудшает ее функциональную способность, повреждает поджелудочную железу. Кроме того, алкоголь способствует снижению уровня глюкозы в крови, так как подавляет глюконеогенез. Употребление алкоголя опасно при лечении сульфаниламидными гипогликемизирующими средствами, поскольку этанол потенцирует их действие; с другой стороны, эти препараты снижают толерантность к алкоголю. Злоупотребление алкоголем может стать причиной кетоацидоза, так как этанол ингибирует окисление ацетил-КоА в гепатоцитах и стимулирует кетогенез. Алкоголь способствует также развитию лактацидоза.

2.6. Рацион больного

Рацион больного составляется из следующих продуктов.

Крупа. Наиболее подходящими для больных сахарным диабетом являются *гречневая, овсяная, перловая* крупы. Углеводы, содержащиеся в этих крупах, всасываются медленно, не создавая пика гипергликемии сразу после употребления блюд из этих круп. Кроме того, эти крупы содержат достаточное количество пищевых волокон.

Высокая пищевая ценность гречневой и овсяной круп объясняется содержанием в них белка, приближающегося по уровню незаменимых аминокислот к полноценному животному белку.

Гречневая крупа содержит также ангиопротекторные, а овсяная — липотропные средства.

Хлеб и хлебобулочные изделия. Больному сахарным диабетом рекомендуется хлеб преимущественно ржаной или с добавлением отрубей, гликемический коэффициент которого намного ниже, чем, например, пшеничного. Такой хлеб из муки грубого помола, помимо крахмала, содержит клетчатку, витамины группы В, минеральные соли, белок. Разрешаются также сухари, несдобное печенье в ограниченном количестве.

Мясные и рыбные продукты. Мясо и рыба являются важными источниками питания и должны постоянно присутствовать в рационе больного. Рекомендуются нежирные сорта мяса (курица, кролик, говядина), преимущественно отварные, в виде котлет, фрикаделей, кнелей. Разрешаются докторская и диабетическая колбасы. Рыба рекомендуется нежирная, преимущественно в отварном виде (треска, хек, щука, судак, карп).

Яйца куриные. Разрешаются 1-2 шт. в день (добавляются в другие блюда, а также в виде омлета или всмятку).

Молоко и молочные продукты. Разрешаются молоко, простокваша, нежирный кефир, творог, сметана (в ограниченном количестве), сыр.

Мясо, рыба, творог, молоко, сыр являются главным источником белков. Количество белка в диете должно соответствовать физиологическим нормам здорового человека, поскольку их пластическая функция незаменима.

Равное количество полноценного животного белка содержится в 100 г мяса, 120 г рыбы, 3 куриных яйцах, 130 г творога, 70 г сыра, 500-600 г молока.

Жиры. При сахарном диабете не рекомендуются животные тугоплавкие жиры (свиной, говяжий, бараний), а также продукты, содержащие много холестерина (яичные желтки, мозги, печень и др.), способствующие развитию атеросклероза. Рекомендуется употреблять жиры преимущественно в виде растительных масел (оливковое, подсолнечное, кукурузное, хлопковое).

В растительном масле содержатся полиненасыщенные жирные кислоты, которые способствуют снижению содержания в крови холестерина, атерогенных липопротеинов, оказывают липотропное действие. Целесообразно использование маргарина, который также богат ненасыщенными жирными кислотами. Можно разрешить больному употребление 25-30 г сливочного масла в сутки. В пожилом возрасте $\frac{2}{3}$ суточного жирового рациона следует обеспечить растительным маслом, $\frac{1}{3}$ — животным жиром (например, сливочным маслом).

Супы. Рекомендуются преимущественно овощные на слабых мясном, рыбном, грибном бульонах. Разрешаются также вегетарианские борщи.

Напитки. Больному сахарным диабетом можно разрешить несладкий чай, кофе с молоком, натуральные фруктово-ягодные со-

ки из кисло-сладких сортов ягод и фруктов без добавления сахара, томатный сок, минеральные воды, настой плодов шиповника. Сиропы, соки с сахаром противопоказаны.

Овощи и фрукты. Должны быть обязательным компонентом рациона больного сахарным диабетом и употребляться ежедневно. Они содержат мало углеводов, богаты витаминами, пищевой клетчаткой, малокалорийны. Все овощи, фрукты и ягоды по содержанию углеводов можно разделить на три группы.

I группу составляют овощи, фрукты и ягоды, в 100 г которых содержится менее 5 г углеводов. Это помидоры, огурцы, капуста, кабачки, салат, баклажаны, щавель, шпинат, редис, редька, укроп, петрушка, зеленый крыжовник, клюква, несладкие яблоки, несладкие сливы, арбузы. Малое содержание углеводов в этих овощах и фруктах определяет их низкий гликемический коэффициент. Все названные продукты этой группы можно употреблять при каждом приеме пищи (до 600-800 г в день). Их можно не учитывать при подсчете количества углеводов.

II группу составляют овощи и фрукты, в 100 г которых содержится от 5 до 10 г углеводов. К ним относятся морковь, лук, брюква, свекла, сельдерей, лимоны, апельсины, грейпфруты, клубника, смородина, брусника, малина. Без учета в общем углеводном рационе их разрешается употреблять не более 200 г в день.

III группу составляют овощи и фрукты, в 100 г которых содержится более 10 г углеводов. Это картофель, зеленый горошек, бобы, сушеные грибы, бананы, виноград, ананасы, груши, айва, дыни, сладкие сорта яблок, персики, абрикосы, сушеные фрукты (изюм, инжир, чернослив). Особое место в этой группе занимает картофель, который содержит достаточно много углеводов (до 20%) в виде крахмала и относительно немного нежной волокнистой клетчатки (около 1%). Этим определяется высокий гликемический коэффициент картофеля, поэтому его надо употреблять не более 200-300 г в день с точным учетом доли картофеля в суточном количестве углеводов и суточной энергетической ценности диеты.

Использование остальных продуктов этой группы нецелесообразно, так как они содержат много углеводов и быстро повышают содержание глюкозы в крови.

Количество углеводов в диете больного должно быть постоянным и ежедневно учитываться. Чтобы разнообразить меню, можно использовать взаимозаменяемые продукты, содержащие углеводы. При этом удобно пользоваться хлебными единицами (ХЕ) (табл. 22). 1 ХЕ соответствует 12 г углеводов (1 ХЕ $\approx$ 50 ккал).

Табл. 22. Таблица замены хлебных единиц

Продукт	Количество продукта, соответствующего 1 ХЕ
Молоко	250 мл (1 стакан)
Кефир	350 мл
Простокваша	300 мл
Хлеб ржаной	25 г
Хлеб пшеничный	20 г
Мука пшеничная	18 г
Сухари	17 г
Крупа овсяная	20 г
Крупа гречневая	15 г
Крупа ячневая	15 г
Фасоль, горох	18 г
Картофель	60 г
Морковь	175 г
Яблоки	135 г
Яблоки сушеные	20 г
Апельсины	175 г
Орехи	105 г
Сок апельсиновый	100 мл
Сок яблочный	80 мл
Сок грейпфрута	130 мл
Вишня	120 г
Крыжовник спелый	150 г
Крыжовник неспелый	500 г
Арбуз	190 г
Черника	200 г
Квас	250 мл
Сахар-песок	1 ст. л.
Сахар-рафинад	2.5 кусочка
Крахмал	1 ст. л.
Земляника, ежевика, черная смородина, крыжовник, брусника	1 чашка (140-160 г)
Кукуруза	0.5 крупного початка (160 г)
Горошек зеленый	7 ст. л. (120 г)
Ананас	1 ломтик (90г)
Банан	¹ / ₂ крупного банана (90 г)
Груше	1 маленькая (90 г)
Гранат	1 крупный (200 г)
Дыня	300 г
Клубника	160 г
Мороженое	75 г
Творожная масса (сладкая)	100 г
Пиво	250 мл
Пельмени	4 шт.
Пирожок с мясом	¹ / ₂ пирожка
Вареники	2 шт.
Блин	1 шт.
Котлета	1 шт. (средней величины)

Продукт	Количество продукта, соответствующего 1 ХЕ
Сливы синие	100 г
Сливы красные	80 г
Мандарины	170 г (3 мелких)
Виноград	70 г
Сок томатный	300 г
Манго	80 г
Персик	120 г (1 средний)
Капуста	300 г
Помидоры	350 г

Количество принимаемых углеводов в течение суток можно выразить в хлебных единицах и распределить в течение суток, исходя из того, что углеводы должны составлять 60% энергетической ценности рациона.

Воспользуемся приведенным выше примером расчета энергетической ценности рациона и распределим хлебные единицы в течение дня (табл. 23). В нашем примере суточная энергетическая ценность рациона равна 1680 ккал.

Табл. 23. Пример расчета энергетической ценности рациона и распределения хлебных единиц в течение дня

Время приема пищи	Энергетическая ценность рациона, ккал	Энергетическая ценность, обеспеченная углеводами, ккал	Количество углеводов, г	Количество углеводов, ХЕ
I завтрак	25% = 420	60% = 252.0	63	5.2
II завтрак	15% = 252	60% = 151.2	38	3.2
Обед	30% = 504	60% = 302.2	76	6.3
Ужин	20% = 336	60% = 201.6	50	4.2
II ужин	10% = 168	60% = 100.8	25	2.1
Всего в сутки	1680	1008	252	21.0

Примечания к табл. 23:

- энергетическая ценность, обеспеченная углеводами (ккал) = 60% суточной энергетической ценности;
- количество углеводов (г) = (энергетическая ценность, обеспеченная углеводами) : 4;
- количество углеводов (ХЕ) = (количество углеводов, г) : 12.

2.7. Обеспечение рациона больного достаточным количеством пищевых волокон

К пищевым волокнам, или растительной клетчатке, относятся:

- целлюлоза;
- гемицеллюлоза (производное ксилозы);
- пектины (полимеры 1-4-D-галактуроновой кислоты с молекулярной массой 60,000-90,000);
- лигнины (фенилпропановый полимер с молекулярной массой 1000-4500);
- смолы (полимеры урсной кислоты);
- камедь, плантекс, отруби, гуар.

Пищевые волокна обладают следующими свойствами:

- уменьшают всасывание глюкозы и холестерина из ЖКТ, вследствие чего снижаются гликемия и уровень холестерина в крови;
- замедляют поступление пищи из желудка в кишечник, создавая длительное время ощущение полноты в желудке (сытости), уменьшая таким образом аппетит и количество съеденной пищи;
- предохраняют углеводы от действия пищеварительных ферментов в кишечнике и угнетают таким образом переваривание комплексных углеводов;
- стимулируют перистальтику кишечника и нормализуют стул;
- стимулируют отделение желчи, уменьшают застой в желчевыделительной системе;
- адсорбируют в кишечнике токсические вещества;
- повышают чувствительность тканевых рецепторов к инсулину и толерантность к углеводам, снижают уровень глюкозы в крови.

Грубоволокнистыми углеводами богаты ягоды (смородина, малина, земляника, калина, рябина и др.), грибы, сушеные яблоки, овсяная крупа, хлеб из белково-отрубной муки, овощи (свекла, морковь, капуста, помидоры, картофель, репа, фасоль и др.), орехи, отруби, бобы, крупы.

Больные сахарным диабетом, как и здоровые люди, должны ежедневно употреблять около 30 г пищевых волокон. Оптимальное содержание в рационе пищевых волокон из зерновых продуктов составляет 40%; из овощей — 51%; из фруктов и ягод — 9%.

Содержание пищевых волокон в различных продуктах питания представлено в табл. 24.

Хорошим источником пищевых волокон являются пшеничные отруби, которые применяются в суточной дозе 20-25 г. Их заливают 1 стаканом кипятка, выдерживают около 30 мин, затем жидкость сливают, а распаренные отруби добавляют в блюда (вначале по 1/2 столовой ложки 3 раза в день, а затем при отсутст-

вии диареи — по 1-2 столовые ложки 3 раза в день). Отруби следует добавлять при выпечке хлеба для больных сахарным диабетом.

Табл. 24. Содержание пищевых волокон в 100 г продуктов (А. А. Покровский, 1992)

Продукты	Пищевые волокна, г
Горошек зеленый	1.0
Кабачки	0.3
Капуста белокочанная	0.7
Капуста цветная	0.9
Картофель	1.0
Лук зеленый (перо)	0.9
Лук порей	1.5
Лук репчатый	0.7
Морковь	1.2
Огурцы грунтовые	0.7
Огурцы парниковые	0.5
Перец зеленый сладкий	1.5
Перец красный сладкий	1.4
Петрушка (зелень)	1.5
Петрушка (корень)	1.3
Салат	0.5
Свекла	0.9
Сельдерей (зелень)	0.9
Сельдерей (корень)	1.0
Фасоль (стручок)	1.0
Помидоры свежие	0.8
Помидоры соленые	0.9
Редис	0.8
Редька	1.5
Репа	1.4
Тыква	1.2
Укроп	3.5
Хрен (корень)	2.8
Чеснок	2.8
Щавель	1.0
Пюре из моркови для детского питания	1.0
Икра баклажанная (консервы)	2.0
Икра из кабачков (консервы)	0.9
Арбуз	0.5
Дыня	1.3
Абрикосы	0.8
Алыча	0.5
Вишня	0.5
Виноград	0.6
Груша	0.6
Персики	0.9
Слива	0.5
Черешня	0.3
Яблоки	0.6

Продукты	Пищевые волокна, г
Яблоки сушеные	5.0
Чернослив	1.6
Апельсины	1.4
Грейпфруты	0.7
Лимоны	1.3
Мандарины	0.6
Брусника	1.6
Земляника садовая, клубник	4.0
Клюква	2.0
Малина	5.0
Крыжовник	2.0
Смородина красная	2.5
Смородина черная	3.0
Рябина черноплодная	2.7
Ежевика	2.0
Курага	3.5
Урюк	3.5
Шиповник садовый	4.0
Шиповник сушеный	10.0
Грибы белые свежие	2.3
Грибы белые сушеные	19.8
Подберезовики свежие	2.1
Лисички свежие	0.7
Маслята свежие	1.2
Опята свежие	2.3
Грибы сушеные	19.8-24.5
Толокно	1.9
Орехи	3.4
Крупа овсяная	2.8
Крупа гречневая	1.1
Крупа перловая	1.0
Отруби пшеничные	8.2
Хлеб пшеничный из белково-отрубной муки	2.2
Хлеб ржаной	1.1
Кофе жареный в зернах	12.8
Кофе растворимый	0
Чай	4.5

В последние годы стали применять *гуарем* — препарат пищевой клетчатки. В состав гуарема входит хьюаровая смола, представляющая собой гелеобразное волокно. Гуарем уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике, снижает гликемию и уровень холестерина и атерогенных липопротеинов в крови, нормализует АД, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Под влиянием гуарема снижается также аппетит. Препарат выпускается в пакетиках, содержащих по 5 г хьюаровой смолы в виде гранул, и принимается внутрь по 1 пакетик 3 раза в день во время еды. Гранулы препарата можно добавлять к различным блюдам или размешивать в какой-либо жидкости (сок, молоко, вода). Один пакетик гранул следует

растворять не менее чем в одном стакане жидкости. При развитии диспептических явлений (тошнота), метеоризма, диареи дозу снижают до 1/2 пакетика 3 раза в день. В дозе 1 пакетик 3 раза в день гуарем можно применять для лечения ожирения, а в дозе 1 пакетик 3-5 раз в день — гиперхолестеринемии. Препарат следует принимать в течение 30-40 дней прежде всего при ИНСД.

Новым подходом к лечению сахарного диабета является *гликомодуляция* (т.е. сглаживание колебаний гликемии) путем использования лекарственных средств, нарушающих переваривание и всасывание углеводов в тонком кишечнике и снижающих постпрендиальную гипергликемию.

С 1969 г в лечении больных сахарным диабетом стали применять ингибиторы ферментов ЖКТ, участвующих в переваривании углеводов.

Углеводы, содержащиеся в пище, представлены моносахаридами, олигосахаридами (состоящими из 2-10 моносахаридов) и полисахаридами (крахмал, гликоген, целлюлоза).

Крахмал под влиянием ферментов (амилаза, декстриназа, глюкоамилаза, мальтаза) гидролизуются до олигосахаридов, а полисахариды посредством гликозидаз (β -глюкуронидаза, β -глюкозаминидаза, α -глюкозидаза и др.) расщепляются до моносахаридов, которые всасываются слизистой оболочкой тонкого кишечника.

Фирма «Байер» производит препарат *акарбоза*, который является ингибитором α -глюкозидаз. Акарбоза — это псевдотетрасахарид, образованный бактериями, он содержит соединение псевдосахаридов, связанного с молекулой мальтозы. Акарбоза снижает содержание глюкозы в крови, уровень гликозилированного гемоглобина, триглицеридов. У больных, страдающих ИЗСД, снижается потребность в инсулине, при ИНСД — улучшается секреция инсулина и уменьшается потребность в препаратах сульфаниламочевины.

Акарбоза уменьшает всасывание моносахаридов из олигосахаридов и полисахаридов. Препарат выпускается в таблетках по 100 мг и принимается по 50-200 мг во время еды 3 раза в день. Дозы повышаются постепенно. При одновременном приеме акарбозы и препаратов сульфаниламочевины или введения инсулина может наблюдаться гипогликемия, для купирования которой следует применять не сахар, а глюкозу, так как всасывание сахара будет блокировано принятой ранее акарбозой. При лечении акарбозой возможно появление диареи.

Противопоказания к лечению акарбозой — хронические болезни кишечника с нарушением пищеварения и реабсорбции.

Акарбоза может считаться препаратом выбора при ИНСД, когда только диетотерапия оказывается неэффективной, так как в отличие от сульфаниламидов акарбоза не увеличивает гиперинсулинемию и снижает потребность в инсулине.

2.8. Дифференцированная диетотерапия при сахарном диабете

2.8.1. Особенности диетотерапии при ИЗСД

1. Суточная калорийность диеты (ее энергетическая ценность) должна обеспечить нормальную массу тела.

2. В диете необходимо соблюдать постоянство калорийности, пищевого состава, времени приема пищи.

3. Квота углеводов в каждом из приемов пищи изо дня в день должна быть неизменна и соответствовать схеме инсулинотерапии, обычно неизменяемой.

В последние годы в связи с появлением методик интенсивной инсулинотерапии сформировалось представление о том, что можно использовать диетический режим, близкий к "свободной диете", и перед каждым приемом пищи вводить такую дозу инсулина, которая адекватна предстоящему приему пищи и количеству в ней углеводов. Однако "свободная диета" приводит к непланируемой прибавке массы тела примерно на 4,5 кг за первый год лечения или даже больше. Кроме того, методики интенсивной инсулинотерапии и лечение дозами инсулина пока еще доступны далеко не всем больным и поэтому необходимо соблюдать постоянство квоты углеводов в суточном рационе.

4. Перед физической нагрузкой следует обязательно принимать углеводы для предотвращения гипогликемии.

5. В случае впервые выявленного ИЗСД назначается диета № 9 с учетом массы тела, характера работы больного (т.е. диета, близкая к физиологической) с распределением суточной энергетической ценности на 4-5 приемов пищи (см. выше) на фоне инсулинотерапии. В дальнейшем индивидуализируется режим питания в зависимости от динамики питания, гликемии, работы больного и, наконец, устанавливается оптимальный режим инсулино- и диетотерапии.

6. Рекомендуются ограничение употребления насыщенных жиров и увеличение ненасыщенных (растительного происхождения).

Приводим примерные физиологические диеты для больных сахарным диабетом (табл. 25).

Табл. 25. Примерные физиологические диеты для больных сахарным диабетом (А. Г. Мазовецкий, В. К. Великов, 1987)

Продукты	Масса, г	Распределение продуктов в течение суток				
		завт- рак	II завт- рак	обед	полд- ник	ужин
Диета 2000 ккал						
Хлеб белый	75	—	25	—	50	—
Хлеб черный	75	25	—	25	—	25
Крупа	60	30	—	—	—	30

Продукты	Масса, г	Распределение продуктов в течение суток				
		завт-рак	II завт-рак	обед	полд-ник	ужин
Творог	300	100	100	—	—	100
Мясо	200	—	—	100	—	100
Сметана	20	—	—	20	—	—
Яйцо	1 шт.	1 шт.	—	—	—	—
Картофель	150	—	—	150	—	—
Масло растительное	30	—	—	30	—	—
Масло сливочное	15	15	—	—	—	—
Овощи	600	200	—	200	—	200
Фрукты	300	—	—	200	100	—
Молоко	300	100	—	—	200	—
Кефир	200	—	—	—	—	200

<i>Диета 2500 ккал</i>						
Хлеб белый	150	25	25	25	50	25
Хлеб черный	150	25	25	25	50	25
Крупа	60	30	—	—	—	—
Творог	300	100	100	—	—	100
Мясо (масса в сыром виде)	200	—	—	100	—	100
Сметана	20	—	—	20	—	—
Яйцо	1 шт.	1 шт.	—	—	—	—
Картофель	300	—	—	300	—	—
Масло растительное	30	—	—	30	—	—
Масло сливочное	15	15	—	—	—	—
Овощи	600	200	—	200	—	200
Фрукты	300	—	—	200	100	—
Молоко	300	100	—	—	200	—
Кефир	200	—	—	—	—	200

<i>Диета 3000 ккал</i>						
Хлеб белый	150	25	25	25	50	25
Хлеб черный	150	25	25	25	50	25
Крупа	120	30	60	—	—	30
Творог	300	100	100	—	—	100
Мясо	300	100	—	100	—	100
Сметана	20	—	—	20	—	—
Яйцо	1 шт.	1 шт.	—	—	—	—
Картофель	300	—	—	300	—	—
Масло растительное	30	—	—	30	—	—
Масло сливочное	15	15	—	—	—	—
Овощи	600	200	—	200	—	200
Фрукты	300	—	—	200	100	—
Молоко	350	150	—	—	200	—
Кефир	200	—	—	—	—	200

Возможная замена пищевых продуктов:

100 г мяса = 120 г творога = 120 г рыбы;

1 яйцо = 30 г мяса = 40 г творога;

30 г белого хлеба = 20 г крупы = 60 г картофеля.

2.8.2. Особенности диетотерапии при ИНСД

1. Диета должна быть гипокалорийной, способствующей снижению массы тела у тучных больных ИНСД.

2. При впервые выявленном ИНСД метаболические нарушения выражены умеренно и поэтому лечение начинается с назначения диеты. Только в случае ее неэффективности к лечению добавляются гипогликемизирующие пероральные средства. Это позволяет избежать необоснованного их назначения, которое небезразлично для больных сахарным диабетом, так как стимулирует гиперинсулинемию, что в свою очередь способствует макроангиопатии (А. В. Древаль, 1993).

3. На фоне приема производных сульфаниламочевина необходимо строго соблюдать постоянную квоту углеводов в каждом из приемов пищи при трехразовом или более частом питании.

4. У больных сахарным диабетом велик риск развития атеросклероза. Он выше, чем в популяции в целом. При этом специфическими факторами для сахарного диабета, повышающими возможность развития атеросклероза, являются: гиперинсулинемия, гипергликемия, склонность к гиперкоагуляции, метаболическая гиперлипидемия. Следовательно, диета больного сахарным диабетом, особенно инсулиннезависимым, должна носить гиполлипидемический характер.

Главными особенностями гиполлипидемической диеты являются:

- сниженное содержание насыщенного жира (до 10%);
- относительное повышение содержания моно- и полиненасыщенных жирных кислот (до 10% каждой);
- снижение потребления холестерина (менее 300 мг в день);
- включение белковых продуктов с пониженным содержанием насыщенного жира ("тощие" сорта мяса, нежирный творог и т.д.);
- обязательное включение пищевых волокон в составе овощей и фруктов;
- пониженное содержание соли (до 6 г в сутки).

5. Назначению гипогликемизирующих производных сульфаниламочевина предшествует диетотерапия.

6. Больным ИНСД, имеющим избыточную массу тела, следует назначать на фоне гипокалорийной диеты разгрузочные дни 2-3

раза в неделю. Суточная энергетическая ценность разгрузочных дней составляет 300-800 ккал.

Приводим варианты разгрузочных дней:

- творожно-кефирный: творог — 200 г, кефир — 400 г;
- мясной: говядина отварная — 400 г, капуста белокочанная отварная или сырая — 400 г; вместо нее при плохой переносимости можно назначать в виде гарнира салат, морковь, помидоры, зеленый горошек, цветную капусту и др.;
- яблочный: 1.5 кг яблок;
- огуречный: 2 кг огурцов и 3 г соли;
- смешанный овощной: капуста, редис, салат, морковь, лук, огурцы, помидоры, петрушка, укроп, в виде салата, всего до 2 кг, заправить лимонным соком;
- овсяный: 200 г овсяной крупы варят на воде и добавляют 25 г сливочного масла;
- кефирный: 1.5 л кефира.

При назначении разгрузочных дней следует контролировать гликемию в течение дня у больных, которые принимают пероральные гипогликемизирующие средства, так как возможна гипогликемия. Разгрузочные дни наиболее показаны больным ИНСД с выраженным увеличением массы тела, которые лечатся только диетой.

3. Лечение препаратами инсулина, трансплантация β -клеток, применение биостатора, микродозаторов инсулина

3.1. Лечение сахарного диабета инсулином

Показания для инсулинотерапии (Г. С. Зефирова, 1991):

- кетоацидоз, прекоматозное состояние, гиперкетонемическая, гиперлактацидемическая, гиперосмолярная кома;
- значительная декомпенсация сахарного диабета, обусловленная различными факторами (стрессовые ситуации, инфекции, травмы, оперативные вмешательства, обострение соматических заболеваний); при ликвидации провоцирующих моментов (при наличии показаний) проводится индивидуальный подбор пероральных гипогликемизирующих средств;

- диабетическая нефропатия с нарушением азотовыделительной функции почек (нефросклеротическая стадия диабетического гломерулосклероза);
- тяжелые поражения печени: диабетическая гепатопатия с наличием жировой инфильтрации печени, нарушение функциональной способности печени (гепатит, цирроз);
- беременность и роды;
- ИЗСД;
- тяжелые дистрофические поражения кожи (карбункулы, фурункулы, трофические язвы, некробиоз);
- значительное истощение больного; инсулин приводит к нормализации жирового и углеводного обменов, повышает образование жира из углеводов;
- отсутствие эффекта от диетотерапии и пероральных гипогликемизирующих средств, а также при наличии противопоказаний к их применению;
- тяжелые хирургические вмешательства, особенно полостные; травмы, приводящие к значительной декомпенсации сахарного диабета и нередко к кетоацидозу;
- длительно существующий воспалительный процесс в любом органе (туберкулез легких, пиелонефрит и т.д.); назначение инсулина приводит к более благоприятному исходу сопутствующих заболеваний.

Инсулинотерапия обеспечивает переход глюкозы в клетки, уменьшает поступление глюкозы из печени в кровь, увеличивает синтез белка, гликогена, тормозит глюконеогенез, стимулирует липогенез, тормозит липолиз.

Целями инсулинотерапии являются (М. И. Балаболкин, 1994):

- нормализация обмена глюкозы и жирового обмена;
- поддержание нормальной массы тела;
- обеспечение нормального, свободного образа жизни;
- сведение до минимума сосудистых и неврологических осложнений сахарного диабета.

Наиболее распространенным сырьем для получения инсулина являются поджелудочные железы крупного рогатого скота (говяжий инсулин) и свиней (свиной инсулин). Наиболее близок к человеческому свиной инсулин. Он отличается от человеческого только одной аминокислотой.

В последние годы стали получать высокоэффективные препараты человеческого инсулина методом генной инженерии. Сущность метода заключается в том, что из молекулы ДНК выделяется

ген, передающий информацию об инсулине. Затем этот ген встраивается в ДНК кишечной палочки. Последующее размножение этой бактерии ведет к продукции человеческого инсулина.

Датская фирма "Novo" создала программу получения человеческого инсулина из пекарских дрожжей. Для этого вначале из клетки дрожжей получают ДНК-плазмид, затем с помощью специальных ферментов "вырезают" из него фрагмент и на его место встраивают фрагмент ДНК, кодирующий синтез предшественников инсулина. Далее рекомбинантный плазмид встраивается в дрожжевую клетку и она начинает продуцировать человеческий инсулин.

Фирмой "Novo" разработана также методика получения полусинтетического человеческого инсулина. Она основана на замене аминокислоты аланина в 30-м положении β -цепи в молекуле свиного инсулина на треонин, входящий в состав молекулы человеческого инсулина.

В зависимости от степени и принципа очистки коммерческие инсулиновые препараты можно разделить на три группы.

1. Кристаллизованные ("традиционные", нехроматографированные) инсулины. Получают путем экстракции этанолом из поджелудочных желез свиней, крупного рогатого скота, а в процессе очистки подвергают фильтрации, высаливанию и многократной кристаллизации. Этот метод получения инсулина не позволяет очистить инсулин от соматостатина, панкреатического полипептида, глюкагона, вазоактивного интестинального полипептида. Количество этих веществ может достигать в препаратах инсулина 1%, что определяет их достаточно высокую иммуногенность.

2. Монопиковые инсулины. Получают путем фильтрации на геле инсулина, подвергнутого ранее кристаллизации. Степень очистки этих препаратов более высокая, примесей содержится 0.1% (по отношению к сухому инсулину). При гелъхроматографии эти препараты инсулина дают всего один пик.

3. Монокомпонентные инсулины. Получают методом еще более качественной очистки от оставшихся примесей — ионно-обменной хроматографии и методом "молекулярного сита", что позволяет добиться 99% чистоты инсулина. Количество примесей составляет: проинсулиноподобные вещества — 1×10^{-6} ; глюкагоноподобные субстанции — 0.1×10^{-6} ; панкреатический полипептид — 0.01×10^{-6} ; соматостатин — 0.01×10^{-6} ; вазоактивный интестинальный полипептид — 0.01×10^{-6} .

Монопиковые и монокомпонентные инсулины более эффективны, чем кристаллизованные, реже вызывают образование антител, липодистрофии, аллергические реакции.

По продолжительности действия инсулины делятся на три группы (табл. 26):

а) инсулины быстрого, но короткого действия (начало действия — через 15-30 мин, длительность действия — 5-8 ч);

б) инсулины средней длительности действия (начало действия — через 1.5-3 ч, длительность действия — 12-22 ч);

в) инсулины длительного действия (начало действия — через 4-6 ч, длительность действия — 25-36 ч).

Табл. 26. Препараты инсулина, применяемые в Республике Беларусь и странах СНГ

Название препарата	Страна, фирма	Видо- вая специ- фич- ность	Состав препа- рата	Сте- пень очис- тки	Время действия		
					нача- ло	макс- си- мум	дли- тель- ность
Препараты инсулина короткого действия							
Моносуин- сулин	Бела- русь	Свиной	100%- растворимый	МП	25-30 мин	2-3 ч	6-8 ч
Актрапид	Дания, "Ново"	Свиной	100%- растворимый	МП	25-30 мин	2-3 ч	6-8 ч
Актрапид МС	Дания, "Ново"	Свиной	100%- растворимый	МК	25-30 мин	2-3 ч	6-8 ч
Актрапид НМ	Дания, "Ново"	Челове- ческий	100%- растворимый	МК	25-30 мин	2-3 ч	6-8 ч
Актрапид НМ ("Ново")	Индия, "Тор- рент"	Челове- ческий	100%- растворимый	МК	25-30 мин	2-3 ч	6-8 ч
Инсулрап	Югосла- вия, "Плива"	Бычий	100%- растворимый	МП	25-30 мин	2-3 ч	6-7 ч
Инсулрап SPP	Югосла- вия, "Плива"	Свиной	100%- растворимый	МК	25-30 мин	2-3 ч	6-7 ч
Илетин регуляр I	США, "Лилли"	Свино- бычий	100%- растворимый	МК	25-30 мин	2-3 ч	5-8 ч
Илетин регуляр II	США, "Лилли"	Свино- бычий	100%- растворимый	МК	25-30 мин	2-3 ч	5-8 ч
Хумулин регуляр	США, "Лилли"	Челове- ческий	100%- растворимый	МК	15-30 мин	1,5-3 ч	5-7 ч
Хумулин	США, "Лилли"	Челове- ческий	100%- растворимый	МК	15-30 мин	1,5-3 ч	5-7 ч
Хоморап	Югосла- вия, "Плива"	Челове- ческий	100%- растворимый	МК	30 мин	2,5-3 ч	6-8 ч
Велосулин	Норве- гия, "Нор- диск"	Челове- ческий	100%- растворимый	МК	15-20 мин	1,5-3 ч	5-8 ч
Н-инсулин	ФРГ, "Хехст"	Челове- ческий	100%- растворимый	МК	15-20 мин	1,5-3 ч	5-8 ч
Препараты инсулина средней длительности действия							
Семилонг	Бела- русь	Свиной	Суспензия аморфного цинкинсулина	МК	1-1,5 ч	4-8 ч	10-12 ч

Название препарата	Страна, фирма	Видовая специфичность	Состав препарата	Степень очистки	Время действия		
					начало	максимум	длительность
Лонг-суспензия	Беларусь	Свино-бычий	Суспензия аморфного свиного (30%) и кристаллического бычьего инсулина (70%)	МП	2 ч	6 ч	12-18 ч
Б-инсулин-S	Берлин, "Хеми"	Свиной	Нейтральная суспензия	МК	1 ч	3-6 ч	10-12 ч
Инсулин-Б	Берлин, "Хеми"	Свино-бычий	Раствор чистого кристаллического инсулина с пролонгатором	К	1-1.5 ч	4-6 ч	12-16 ч
Семиленте	Дания, "Ново"	Свиной	Суспензия аморфного инсулина	МП	1-1.5 ч	4-6 ч	10-12 ч
Семиленте MC	Дания, "Ново"	Свиной	Суспензия аморфного инсулина	МП	1-1.5 ч	4-6 ч	10-12 ч
Ленте	Дания, "Ново"	Свино-бычий	Суспензия 30% аморфного свиного и 70% кристаллического говяжьего	МП	1-1.5 ч	8-10 ч	20-22 ч
Ленте MC	Дания, "Ново"	Свино-бычий	Суспензия 30% аморфного свиного и 70% кристаллического говяжьего	МП	2.5 ч	7-12 ч	22 ч
Монотард	Дания, "Ново"	Свиной	Суспензия 30% аморфного и 70% кристаллического	МК	1-2.5 ч	8-10 ч	18-24 ч
Монотард MC	Дания, "Ново"	Свиной	Суспензия 30% аморфного и 70% кристаллического	МП	1-2.5 ч	8-10 ч	18-24 ч
Монотард НМ	Дания, "Ново"	Человеческий	Суспензия 30% аморфного и 70% кристаллического	МК	1-1.5 ч	6-10 ч	18-22 ч
Инсулин-ленте илетин I	США, "Лилли"	Свино-бычий	Суспензия 30% аморфного свиного, 70% кристаллического говяжьего	МК	1-3 ч	6-10 ч	18-26 ч
Инсулин-ленте илетин II	США, "Лилли"	Свино-бычий	Суспензия 30% аморфного свиного, 70% кристаллического говяжьего	МК	1-3 ч	6-10 ч	18-26 ч

Название препарата	Страна, фирма	Видовая специфичность	Состав препарата	Степень очистки	Время действия		
					начало	максимум	длительность
Протофан МС	Югославия, "Плива"	Свиной	Нейтральная суспензия кристаллического (100%-NPH-инсулина)	МК	1,5 ч	6-12 ч	24 ч
Протофан НМ	Дания, "Ново"	Человеческий	Нейтральная суспензия кристаллического (100%-NPH-инсулина)	МК	1,5 ч	6-12 ч	24 ч
Инсулонг SPP	Югославия, "Плива"	Свиной	Суспензия 30% аморфного и 70% кристаллического	МП	1,5-2 ч	6-9 ч	16-18 ч
NPH-илетин I	США, "Лилли"	Свино-бычий	Суспензия 30% свиного и 70% NPH-говяжьего	МК	1-2 ч	6-10 ч	18-26 ч
NPH-илетин II	США, "Лилли"	Свиной или бычий	Суспензия 30% растворимого свиного или бычьего и 70% NPH-инсулина	МК	1-2 ч	6-10 ч	18-26 ч
Инсулатард	Норвегия, "Нордиск"	Свиной	100% суспензия NPH-инсулина	МК	1 ч	6-10 ч	18-20 ч
Хумулин NPH	США, "Лилли"	Человеческий	Суспензия человеческого изофан-инсулина	МК	1-3 ч	6-10 ч	18-20 ч
Хумулин-профиль I	США, "Лилли"	Человеческий	Суспензия 10% растворимого и 90% NPH-инсулина	МК	1 ч	8-10 ч	16-18 ч
Хумулин-профиль II	США, "Лилли"	Человеческий	Суспензия 20% растворимого и 80% NPH-инсулина	МК	1 ч	8-10 ч	16-16 ч
Депо-Н-инсулин	ФРГ, "Хехст"	Человеческий	Суспензия 25% растворимого и 75% NPH-инсулина	МК	30-45 мин	1,5-2 ч	12-18 ч
Комби-Н-инсулин	ФРГ, "Хехст"	Человеческий	Суспензия 50% растворимого и 50% NPH-инсулина	МК	20-30 мин	1-2 ч	10-16 ч
Препараты инсулина длительного действия							
Ультралонг	Беларусь	Бычий	100% суспензия кристаллического инсулина	МП	4-6 ч	8-14 ч	28-36 ч

Название препарата	Страна, фирма	Видовая специфичность	Состав препарата	Степень очистки	Время действия		
					начало	максимум	длительность
Ультра-ленте	Дания, "Ново"	Бычий	100% суспензия кристаллического инсулина	МП	4-6 ч	8-14 ч	28-36 ч
Ультра-тард	Дания, "Ново"	Бычий	100% суспензия кристаллического инсулина	МК	4-6 ч	8-14 ч	28-36 ч
Ультра-ленте МС	Дания, "Ново"	Бычий	100% суспензия кристаллического инсулина	МК	4-6 ч	8-14 ч	25-36 ч
Ультра-тард НМ	Дания, "Ново"	Человеческий	100% суспензия кристаллического инсулина	МК	4-5 ч	8-14 ч	25-36 ч
Хумулин ультра-лонг	США, "Лилли"	Человеческий	100% суспензия кристаллического инсулина	МК	6 ч	8-14 ч	25-36 ч
Хумулин ультра-ленте	США, "Лилли"	Человеческий	100% суспензия кристаллического инсулина	МК	6 ч	8-14 ч	25-36 ч

Примечание: К — кристаллизированный, МК — монокомпонентный, МП — монопиковый.

3.2. Методика инсулинотерапии ИЗСД

Инсулинотерапия при ИЗСД носит заместительный характер и должна проводиться так, чтобы смоделировать у больного наиболее близкие к физиологическим соотношения уровней инсулинемии и гликемии в течение суток.

Приступая к инсулинотерапии, врач должен решить следующие задачи:

- рассчитать адекватную среднюю суточную дозу инсулина;
- подобрать оптимальный рациональный режим инсулинотерапии;
- назначить эффективную комбинацию инсулиновых препаратов.

3.2.1. Определение адекватной средней суточной дозы

Потребность в инсулине у каждого больного ИЗСД индивидуальна, поэтому суточная доза инсулина рассчитывается с учетом клинических особенностей заболевания, уровней гликемии. Необ-

ходимо определить минимальную суточную дозу инсулина, которая позволяет нормализовать гликемию у данного больного.

Вначале больному назначается средняя суточная доза инсулина (табл. 27).

Средняя суточная доза инсулина — это величина, отражающая среднюю суточную потребность в инсулине в зависимости от массы тела больного и давности заболевания.

Табл. 27. Средняя суточная доза инсулина при ИЗСД

Особенности ИЗСД	Средняя суточная доза инсулина, ЕД/кг
Впервые выявленный	0.5
После компенсации метаболических нарушений впервые выявленного ИЗСД	0.4
При неудовлетворительной компенсации	до 0.7
Второй год и более длительные сроки существования заболевания	0.7-0.9
Кетовидоз, присоединение инфекционно-воспалительных заболеваний	около 1

Если больной получает (при отсутствии кетоацидоза) более 0.9 ЕД/кг инсулина в сутки, что указывает на его передозировку, то необходимо снизить его суточную дозу на 20-25% (М. И. Балаболкин, 1994).

Можно определить первоначальную суточную дозу инсулина, ориентируясь на уровень гликемии.

П. Форшем рекомендует при гликемии свыше 150 мг% на каждые последующие 5 мг% вводить 1 ЕД инсулина, т.е.

количество единиц инсулина в сутки = (гликемия в мг% — 150 мг%) : 5

или

количество единиц инсулина в сутки = (гликемия в ммоль/л — 8.3 ммоль/л) : 0.3.

При невозможности определить величину гликемии ориентировочно рассчитывают первоначальную дозу инсулина по суточной гликозурии. При этом исходят из расчета, что при декомпенсации сахарного диабета 1 ЕД инсулина способствует усвоению 3 г глюкозы.

Суточная доза инсулина (ЕД) = (гликозурия в ммоль/л) × (суточный диурез в л) : 5.5 : 3

или

суточная доза инсулина (ЕД) = (гликозурия в %) × (суточный диурез в л) × 10 : 3.

Рассчитанная средняя суточная доза инсулина является ориентировочной, в дальнейшем в процессе компенсации болезни

подбирается оптимальная адекватная доза с учетом гликемического и гликозурического профилей (см. далее).

3.2.2. Создание оптимального рационального режима инсулинотерапии

У здорового человека инсулинемия обусловлена двумя компонентами: базальной инсулинемией и гиперинсулинемией в ответ на прием пищи (посталиментарная гиперинсулинемия).

Базальная инсулинемия — это уровень инсулина в крови в промежутках между приемами пищи и в ночные часы. Он довольно постоянен и относительно невелик (поджелудочная железа в эти периоды времени выделяет в кровь инсулин со скоростью приблизительно 1 ЕД/ч).

Посталиментарная гиперинсулинемия — это значительное увеличение количества инсулина в крови, обусловленное приемом пищи. Уровень посталиментарной гиперинсулинемии зависит от количества и состава принятой пищи, главным образом углеводов, и поэтому подвержен значительным колебаниям.

Следовательно, рациональный режим инсулинотерапии должен имитировать как базальную, так и посталиментарную физиологическую инсулиномию.

В этом отношении наиболее оптимальным режимом является режим базисно-болюсной терапии, предполагающий комбинацию инсулинов короткого и пролонгированного действия.

Инсулины пролонгированного действия обеспечивают базальную инсулиномию, причем наиболее подходят для этой цели препараты с ровным действием в течение длительного времени, желательно без пиков максимального эффекта (Л. Т. Торицина, Т. Н. Волкова, 1991). Базальная инсулинемия, создаваемая этими препаратами, наиболее адекватно отвечает характеру физиологической инсулинемии.

Препараты инсулинов короткого, но быстрого действия вводятся перед приемом пищи и имитируют посталиментарную гиперинсулиномию (болюсная терапия инсулином). При этом прием пищи должен производиться в одно и то же время и количество принимаемых с пищей углеводов должно быть постоянным.

При распределении суточной дозы инсулина необходимо учесть более высокую потребность в инсулине в дневное время, особенно после еды, и относительно низкую потребность в ночные часы.

У большинства больных ИЗСД резко возрастает уровень гликемии в ранние утренние часы (между 5 и 8 ч) — феномен “утренней зари”.

Причины феномена “утренней зари” следующие:

- у большинства больных в 3-4 ч ночи наблюдается наиболее низкий уровень гликемии, в этот период возможны скрытые эпизоды гипогликемии, в ответ на которые затем увеличива-

ется секреция контринсулярных гормонов и развивается гипергликемия рано утром (т.е. постгипогликемическая гипергликемия);

- увеличение секреции кортизола;
- повышенная деградация инсулина в ранние утренние часы; увеличение печеночной продукции глюкозы;
- повышение секреции соматотропина.

Для уменьшения утренней гипергликемии целесообразно вводить инсулин дополнительно в 6-7 ч утра. Иногда феномен "утренней зари" уменьшается при введении небольшой дозы инсулина в 23 ч.

Режим многократного введения инсулина позволяет предупредить или приостановить прогрессирование диабетических нейро- и ангиопатий.

3.2.3. Эффективные методики лечения и комбинации инсулиновых препаратов

Базисно-болюсная терапия с использованием препаратов инсулина короткого и длительного действия

Методика базисно-болюсной терапии считается наиболее оптимальной. При этом инсулин длительного (суточного) действия вводится перед завтраком в дозе, равной $1/3$ суточной дозы, остальные $2/3$ суточной дозы вводятся в виде инсулина короткого действия (он распределяется перед завтраком, обедом и ужином в соотношении 3:2:1).

Пример. Суточная потребность в инсулине — 48 ЕД.

Перед завтраком вводится инсулин суточного действия (например, ультралонг) в дозе, равной $1/3$ суточной дозы инсулина, т.е. $48:3 = 16$ ЕД. Остальная доза инсулина будет представлена инсулином короткого, но быстрого действия (например, моносуинсулином). Эта доза равна $48 \text{ ЕД} - 16 \text{ ЕД} = 32 \text{ ЕД}$. Перед завтраком следует ввести 3 части от 32 ЕД, перед обедом — 2 части, перед ужином — 1 часть. 1 часть = $32:6 = 5.3$ ЕД. Следовательно, перед завтраком вводим $5.3 \times 3 \approx 16$ ЕД, перед обедом — $5.3 \times 2 \approx 10$ ЕД, перед ужином — 6 ЕД. Доза инсулина короткого действия перед обедом меньше, чем перед завтраком, в связи с тем, что к обеду развернется действие базисного инсулина длительного действия.

В дальнейшем коррекцию доз инсулина производят под контролем гликозурического и гликемического профилей, увеличивая суточную дозу инсулина, как правило, не более чем на 6-8 ЕД.

Гликозурический профиль отражает содержание глюкозы в порциях мочи в течение суток.

Наиболее часто определяют количество глюкозы в порциях мочи от завтрака до обеда (с 8⁰⁰ до 14⁰⁰) — I порция, от обеда до

ужина (с 14⁰⁰ до 19⁰⁰) — II порция, от ужина до следующего утра (с 19⁰⁰ до 8⁰⁰ следующего дня) — III порция.

I порция мочи служит контролем утренней дозы инсулина, II порция — контролем дозы инсулина, введенного перед обедом, III порция — контролем дозы инсулина, введенного перед ужином.

В зависимости от показателей гликозурии увеличивают или уменьшают дозу инсулина короткого действия. Например, если гликозурия велика во II порции мочи, необходимо увеличить обеденную дозу инсулина, если гликозурия выражена в I порции — увеличивают утреннюю дозу, при большой гликозурии в III порции — увеличивают дозу инсулина перед ужином. Если гликозурия в III порции мочи очень велика, целесообразно собрать мочу и определить гликозурию в порции с 19⁰⁰ до 23⁰⁰, а затем с 23⁰⁰ до 8⁰⁰. Выраженная гликозурия с 23⁰⁰ до 8⁰⁰ может потребовать четвертой инъекции в 22⁰⁰ небольших доз (4-6 ЕД) или увеличения дозы инсулина длительного действия, играющего роль базального инсулина.

Гликемический профиль отражает содержание глюкозы в крови каждые 2-3 ч в течение суток и позволяет сделать заключение об эффективности инсулинотерапии.

Режим двукратного введения инсулина, сочетание препаратов короткого и средней продолжительности действия

Режим двукратного введения инсулина удобен для учащихся и работающих больных. Утром и вечером (перед завтраком и ужином) вводят инсулины короткого действия в сочетании с инсулинами среднего или длительного действия.

При этом $2/3$ общей суточной дозы вводят утром и $1/3$ — вечером, $1/3$ каждой рассчитанной дозы составляет инсулин короткого действия, а $2/3$ — продленного.

При недостаточной компенсации диабета увеличивают или уменьшают дозу инсулина в зависимости от уровня гликемии не более чем на 2-4 ЕД однократно.

Пример. Суточная доза инсулина — 48 ЕД.

Перед завтраком следует ввести $2/3$ суточной дозы, т.е. $2/3 \times 48 = 32$ ЕД. Из этих 32 ЕД на инсулин короткого действия (актрапид, суинсулин и др.) приходится $1/3$, т.е. $1/3 \times 32 \approx 10$ ЕД, остальные $2/3$ дозы (т.е. 20 ЕД) вводятся в виде инсулина средней длительности действия (например, инсулина В).

Перед ужином следует ввести всего $1/3 \times 48 = 16$ ЕД, из них инсулина короткого действия $1/3 \times 16 \approx 6$ ЕД и средней длительности действия — остальные 10 ЕД.

При использовании методики базисно-болюсной инсулинотерапии доза инсулина продленного действия, обеспечивающего базальную инсулинемию, корректируется по самочувствию больного, уровню гликемии и гликозурии в ночные и ранние утренние часы.

При жажде и сухости во рту у больного ночью и утром до завтрака, выраженной гипергликемии и гликозурии в это время и отсутствии явлений гипогликемии требуется повышение дозы инсулина продленного действия (в этом случае целесообразно использовать препараты суточного и сверхсуточного действия) или перенос вечерней инъекции инсулина продленного действия на более позднее время.

При наличии у больного признаков гипогликемии в ночное время, низком уровне гликемии и гликозурии ночью при высоком уровне гликемии и жажде утром (феномен "утренней зари") необходимо снизить вечернюю дозу пролонгированного инсулина.

У некоторых больных отмечается высокая гликемия в поздние вечерние часы, перед сном и нередко гипергликемия и гликозурия сохраняются у них в течение всей ночи и в ранние утренние часы. Увеличение дозы продленного инсулина не уменьшает вечерней гликемии, но создает угрозу возникновения гипогликемий ночью. В такой ситуации хороший результат может дать дополнительная инъекция короткодействующего инсулина перед сном, что улучшит самочувствие больного и показатели гликемии в первую половину ночи и ранние утренние часы.

Дозы и часы введения инсулина короткого действия при использовании метода базисно-болюсной терапии корректируются по самочувствию больного между приемами пищи (наличие или отсутствие жажды, сухости во рту, полиурии), уровню гликемии через 1 и 2 ч после еды, гликозурии в порции мочи, взятой между приемами пищи.

Жажда, высокая гликемия и гликозурия между завтраком и обедом свидетельствуют о необходимости увеличения дозы инсулина короткого действия перед завтраком.

Жажда, высокая гликемия вскоре после завтрака указывают на необходимость смещения инъекции короткодействующего инсулина на более раннее время (например, за 1 ч до завтрака или даже раньше).

При высокой гликемии и жажде ближе к обеду необходимо перенести введение инсулина короткого действия ближе к завтраку.

В периоде подбора доз короткодействующего инсулина целесообразно определить уровень гликемии за 15-20 мин до очередной инъекции инсулина. Уровень гликемии ниже 4.4 ммоль/л указывает на необходимость уменьшения очередной дозы инсулина на 2 ЕД; при уровне глюкозы около 8.3-8.5 ммоль/л надо повысить очередную дозу инсулина на 1 ЕД, а при гликемии 11-13 ммоль/л — на 2 ЕД, при увеличении гликемии до 16.6 ммоль/л — на 4 ЕД.

М. И. Балаболкин (1994) предлагает следующие схемы применения комбинации различных препаратов инсулина:

- моноинсулин + инсулин-лонг (утром); моноинсулин (перед обедом); моноинсулин + ультралонг (перед ужином);
- моноинсулин + инсулин-лонг утром ($\frac{2}{3}$ суточной дозы) и моноинсулин + инсулин-лонг вечером ($\frac{1}{3}$ суточной дозы);
- моноинсулин (перед каждым приемом пищи) и семилонг (на ночь);
- моноинсулин + ультралонг (утром); моноинсулин (перед обедом); моноинсулин (перед ужином);
- семилонг 3 раза в день (за 1.5 ч до завтрака, обеда и ужина);
- моноинсулин + ультралонг (утром); моноинсулин (перед обедом); моноинсулин + ультралонг (перед ужином).

Предпочтение той или другой комбинации препаратов инсулина отдается в зависимости от особенностей течения сахарного диабета, выраженности гипергликемии в различное время суток.

Методика расчета дозировок короткодействующего инсулина в зависимости от количества углеводов в диете (при трехкратном введении инсулина)

Методика трехкратного введения инсулина в течение дня перед основными приемами пищи (перед завтраком — инсулин короткого и длительного действия, перед обедом и ужином — инсулин короткого действия) является одной из наиболее оптимальных.

При этом все большее распространение получает дозирование инсулина кратковременного действия в зависимости от количества углеводов в пище, принятой во время завтрака, обеда и ужина. При таком дозировании инсулина удается избежать чрезмерной посталиментарной гипергликемии.

Методика расчета доз короткодействующего инсулина в зависимости от хлебных единиц в рационе заключается в следующем:

- рассчитывается общая суточная энергетическая ценность рациона в ккал;
- определяется суточное количество углеводов в рационе в хлебных единицах;
- углеводы в хлебных единицах распределяются на завтрак, обед и ужин;
- назначается инсулин короткого действия перед завтраком в дозе 2 ЕД на 1 ХЕ; перед обедом — 1.5 ЕД инсулина на 1 ХЕ; перед ужином — 1.2 ЕД инсулина на 1 ХЕ.

Пример. Больной весит 60 кг, болен сахарным диабетом в течение 6 лет. Суточная доза общего инсулина равна $0.8 \times 60 = 48$ ЕД. Масса тела больного соответствует нормальной, работа легкая.

Суточная энергетическая потребность равна БЭБ + $\frac{1}{3}$ БЭБ = $60 \times 20 + \frac{1}{3} (60 \times 20) = 1600$ ккал.

Количество углеводов в суточном рационе составляет 60% и равно $1600 \times 0.6 : 4 = 240$ г. 1 ХЕ = 12 г углеводов, следовательно, в суточном рационе больного будет содержаться углеводов $240 : 12 = 20$ ХЕ. Далее следует произвести распределение углеводов в хлебных единицах на завтрак, обед и ужин.

Завтрак. Энергетическая ценность I завтрака составляет 25% суточной потребности, т.е. $1600 \times 0.25 = 400$ ккал. 60% энергетической ценности завтрака обеспечивают углеводы, таким образом, количество углеводов в I завтраке составит $400 \times 0.6 : 4 = 60$ г или $60 : 12 = 5$ ХЕ.

Обед. Энергетическая ценность обеда составляет 30% суточной потребности, т.е. $1600 \times 0.3 = 480$ ккал. 60% энергетической ценности завтрака обеспечивают углеводы, таким образом, количество углеводов в обеде составит $480 \times 0.6 : 4 = 72$ г или $72 : 12 = 6$ ХЕ.

Ужин. Энергетическая ценность ужина составляет 20% суточной потребности, т.е. $1600 \times 0.2 = 320$ ккал. 60% энергетической ценности завтрака обеспечивают углеводы, таким образом, количество углеводов в обеде составит $320 \times 0.6 : 4 = 48$ г или $48 : 12 = 4$ ХЕ.

Таким образом, углеводы будут распределены больному в течение дня следующим образом: I завтрак — 5 ХЕ; обед — 6 ХЕ; ужин — 4 ХЕ. Остальные 5 ХЕ больной получит во время II завтрака (3 ХЕ) и позднего ужина (2 ХЕ), исходя из того, что энергетическая ценность II завтрака 15%, а позднего ужина — 10% суточной потребности.

Рассчитываем количество инсулина короткого действия. Перед завтраком вводим $2 \times 5 = 10$ ЕД инсулина, перед обедом — $1.5 \times 6 = 9$ ЕД (можно 10 ЕД), перед ужином — $1.2 \times 4 = 4.8$ ЕД (можно 5 или 6 ЕД). Таким образом, суточное количество инсулина короткого действия составит $10 + 10 + 6 = 26$ ЕД. Остальное количество ($48 - 26 = 22$ ЕД) будет введено в виде инсулина длительного действия (базисный инсулин).

3.3. Побочные явления инсулинотерапии

3.3.1. Аллергические реакции

В большинстве случаев аллергические реакции связаны с присутствием в препаратах инсулина белковых примесей со значительной антигенной активностью. Антигенные свойства монокомпонентных и человеческого инсулинов выражены меньше по сравнению с другими препаратами инсулинов.

Различают локальные и общие (генерализованные) аллергические реакции на инсулин.

Локальные реакции возникают в месте введения инсулина чаще через 1-2 недели от начала лечения и выражаются в гиперемии, отечности, жжении, кожном зуде. Иногда появляются папулезная сыпь, инфильтрат в месте введения инсулина, возможен (редко) асептический некроз ткани.

Общие реакции могут выражаться крапивницей, ангионевротическим отеком Квинке, бронхоспазмом, желудочно-кишечными расстройствами, полиартралгией, тромбоцитопенической пурпурой, эозинофилией, увеличением лимфатических узлов, в самых тяжелых случаях — анафилактическим шоком.

Лечение при аллергических реакциях на инсулин:

- сменить препарат инсулина (использовать монокомпонентный свиной или лучше человеческий инсулин как наименее аллергенный);
- назначить десенсибилизирующую антигистаминную терапию (димедрол, пипольфен, тавегил и другие средства);
- можно попытаться вводить инсулин (если замена другим препаратом невозможна) вместе с микродозами гидрокортизона (менее 1 мг);
- при тяжелых аллергических реакциях на инсулин проводится лечение преднизолоном;
- если местные аллергические явления долго не проходят (а у многих больных они исчезают спонтанно), проводят специфическую десенсибилизацию, начиная с введения 1/1000 ЕД. В течение первых суток вводят последовательно 1/1000, 1/500, 1/250 и 1/125 ЕД, на вторые сутки — 1/100, 1/50, 1/25 и 1/12 ЕД, на третьи — 1/5, 1/2, 1 и 2 ЕД. На четвертые сутки дозу инсулина постепенно доводят до эффективной.

3.3.2. Липодистрофии

Липодистрофии — это очаговые нарушения липогенеза и липолиза, возникающие в подкожной клетчатке в местах инъекции инсулина. Наиболее часто наблюдаются липоатрофии, т.е. исчезновение подкожной клетчатки в виде небольшого углубления или ямки, в некоторых случаях диаметр этих участков может достигать 10-12 см.

Значительно реже бывает избыточное образование подкожной жировой клетчатки, что напоминает липоматоз.

Причины липодистрофий:

- аутоиммунные процессы в местах инъекций инсулина;
- нейродистрофические изменения в тканях вследствие длительного травматического, химического (кислая реакция некоторых препаратов инсулина, применявшихся прежде), тер-

мического (введение холодного инсулина) раздражения окончаний периферических нервов;

Профилактика и лечение липодистрофий:

- для введения инсулина пользоваться острыми иглами;
- чередовать места инъекций инсулина;
- не вводить холодный инсулин (сразу из холодильника);
- с целью лечения рекомендуется вводить в участки липодистрофии 4-10 ЕД свиного или человеческого инсулина (моноконponentного);
- по методу В. В. Талантова (1982) в участок липодистрофии вводят вместе с лечебной дозой инсулина равный объем 0.5% раствора новокаина 1 раз в 2-3 дня. Эффект наступает через неделю и достигает максимума в сроки от 2-3 недель до 2-4 месяцев после начала лечения.

3.3.3. Инсулиновые отеки

Инсулиновые отеки обычно возникают в начале инсулинотерапии и связаны с задержкой натрия и воды, а также с восстановлением нормального объема внеклеточной жидкости по мере снижения гликозурии и осмотического диуреза. Отеки обычно проходят самостоятельно и специального лечения не требуют.

3.3.4. Гипогликемические состояния

См. гл. "Коматозные состояния при сахарном диабете".

3.3.5. Хроническая передозировка инсулина (синдром Сомоджи)

Суть синдрома Сомоджи заключается в том, что применение завышенных доз инсулина приводит к гипогликемии и затем ответному повышению уровня гликемии (постгипогликемическая гипергликемия).

Патогенез синдрома Сомоджи заключается в том, что развитие гипогликемии является стрессовой ситуацией. В ответ на нее мобилизуется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, что приводит к резкому повышению уровня кортикотропина в крови, адреналина, кортизола, соматотропина, глюкагона и других гормонов. Это способствует повышению содержания глюкозы в крови. Одновременно стимулируется липолиз, развивается кетоацидоз.

Основные симптомы хронической передозировки инсулина:

- тяжелое, лабильное течение сахарного диабета;
- резко выраженные колебания уровня гликемии в течение суток;
- наличие частых явных или скрытых эпизодов гипогликемии;

- склонность к кетоацидозу;
- повышенный аппетит;
- отсутствие уменьшения или даже увеличение массы тела, несмотря на выраженные признаки декомпенсации сахарного диабета и высокую гликозурию;
- улучшение (а не ухудшение) показателей углеводного обмена на фоне присоединившегося интеркуррентного заболевания;
- ацетонурия без высокой степени гликозурии;
- уменьшение содержания глюкозы в крови в ночное время, нередко — в течение дня;
- улучшение состояния больного при снижении дозы инсулина.

Признаки *явной гипогликемии*: внезапное появление чувства голода, потливость, головокружение, двоение в глазах, онемение губ, языка, в тяжелых случаях — судорожные подергивания мышц.

Симптомы *скрытой или нераспознанной гипогликемии*: внезапно возникающая слабость, головная боль, исчезающие после приема пищи, богатой углеводами; головокружения; внезапно появляющиеся и быстро проходящие нарушения зрения; снижение физической и интеллектуальной работоспособности; нарушения сна (кошмарные сновидения, поверхностный, тревожный сон); трудное пробуждение, чувство разбитости по утрам; сонливость в течение дня; немотивированные внезапные изменения настроения и поведения (плохое настроение, депрессия, слезливость, капризы, агрессивность, негативизм, отказ от еды, редко — эйфория).

Лечение синдрома Сомоджи заключается в уменьшении дозы инсулина, действие которого приходится на ночные часы.

3.3.6. Инсулинорезистентность

Под инсулинорезистентностью подразумевается состояние пониженной чувствительности тканей к инсулину и увеличение потребности в инсулине более 100-200 ЕД в сутки при отсутствии кетоацидоза, инфекции и сопутствующих эндокринных заболеваний с избыточной гиперсекрецией контринсулярных гормонов.

Основные причины инсулинорезистентности: снижение количества и чувствительности рецепторов к инсулину; продукция β -клетками мутантных инсулинов; появление антител к инсулину или инсулиновым рецепторам; разрушение инсулина протеолитическими ферментами; нарушение функции печени; усиление продукции контринсулярных гормонов — соматотропина, глюкагона, пролактина и др.

Основные лечебные мероприятия при инсулинорезистентности:

- тщательная санация очагов инфекции;
- перевод больного на высокоочищенный монопиковый или лучше человеческий инсулин;

- замена части суточной дозы инсулина внутривенным его введением, что позволяет быстро связать и снизить количество циркулирующих антиинсулиновых антител;
- нормализация функции печени;
- при наличии высоких титров антиинсулиновых антител в крови целесообразно лечение преднизолоном (10-15 мг в сутки в течение 10 дней, иногда 2-3 недель);
- тщательная коррекция диеты;
- использование эфферентных методов терапии (плазмафереза, гемосорбции), что позволяет уменьшить содержание в крови большого антител к инсулину.

3.3.7. Интенсивная инсулиноterapia

В целях достижения стойкой компенсации углеводного обмена в течение суток при сахарном диабете получила распространение интенсивная инсулиноterapia, проводимая с помощью:

- многократных инъекций инсулина с использованием шприцев-ручек;
- микродозаторов инсулина;
- биостатора.

Многократная инсулиновая терапия

Многократная инсулиновая терапия в виде 3-4 инъекций инсулина в сутки на фоне четкого соблюдения режима питания, физических нагрузок, самоконтроля позволяет добиться хорошей компенсации сахарного диабета, предупредить и задержать развитие ангио- и нейропатий.

Для упрощения и облегчения инъекций инсулина сейчас широко применяются шприцы-ручки "Новопен-І" и "Новопен-ІІ" (фирма "Ново", Дания), "Пливапен-І" и "Пливапен-ІІ" (фирма "Плива", Югославия), "Оптипен-І", "Оптипен-ІІ" (фирма "Хехст", Германия). Шприцы-ручки оснащены баллончиком термостабильного инсулина с концентрацией 100 ЕД/мл (емкость баллончика — 1.5 мл для ручек фирм "Ново" и "Плива" и 3 мл для ручек фирмы "Хехст"). Шприцы-ручки оснащены стерильной иглой. Инъекции с помощью шприцев-ручек практически безболезненны.

В шприцах-ручках "Новопен-І" и "Пливапен-І" применяется человеческий монокомпонентный инсулин короткого действия (актрапид НМ или хоморап), а в шприцах-ручках "Оптипен-І" — инсулин Н.

С помощью этих шприцев-ручек необходимые дозы инсулина короткого действия вводят практически безболезненно перед каж-

дым приемом пищи (перед завтраком, обедом и ужином) — "болюсная" терапия.

С помощью шприцев-ручек "Новопен-ІІ" и "Пливапен-ІІ" вводится инсулин длительного действия (актрафан, протафан) 1 раз в день (перед завтраком), иногда 2 раза в день (перед завтраком и ужином) — "базисная" терапия.

С помощью шприцев-ручек "Оптипен-ІІ" вводится инсулин средней длительности действия депо-Н-инсулин 2 раза в день (перед завтраком и обедом) (табл. 28).

Табл. 28. Препараты инсулинов для инъекторов (шприцев-ручек)

Названия препаратов и типы инъекторов	Время действия, ч		
	начало	максимум	длительность
Инъекторы для введения инсулинов короткого действия			
Новопен-І (Дания) - актрапид НМ	0.25-1	1-3	6-7
Пливапен-І (Югославия) - хоморап	0.25-0.5	1-3	6-8
Оптипен-І (Германия) - Н-инсулин	0.25-0.5	1-3	5-8
Инъекторы для введения инсулинов продленного действия			
Новопен-ІІ (Дания) - протафан НМ	0.75-1.5	6-12	24
- актрафан НМ (30% актрапида и 70% РН-инсулина)	0.5-0.75	8-12	18-22
Пливапен-ІІ (Югославия) - хомофан	1.5	6-12	24
Оптипен-ІІ (Германия) - Депо-Н-инсулин	0.5-0.75	1.5-2	12-18

Микродозаторы инсулина

Микродозаторы инсулина (микронасосы, помпы) представляют собой микронасосы с электронным устройством, обеспечивающим работу насоса в нескольких режимах. Аппараты снабжены небольшой емкостью для инсулина. С помощью катетера инсулин можно вводить внутривенно, внутривентриально или подкожно. Наиболее часто используется подкожное введение как наиболее безопасное. Скорость введения инсулина определяется заданной программой. Микродозатор позволяет обеспечить постоянное введение инсулина с заданной скоростью, что имитирует базальную инсулинемию, а также введение необходимого количества инсулина перед каждым приемом пищи (болюсная инсулиноterapia). В микродозаторах отсутствует автоматический анализатор глюкозы, поэтому необходим мониторинг гликемии для подбора режима инсулинотерапии.

Дозатор подает инсулин в подкожную жировую клетчатку больного в двух режимах — фоновом и в режиме “доза”. Фоновый режим обеспечивает постоянную подачу инсулина с одной из десяти скоростей (от 4 до 40 ЕД в сутки), устанавливаемой больным или врачом. В течение суток фоновую скорость введения инсулина можно изменять. В режиме “доза” инсулин вводится больным за несколько минут до еды в дозе, соответствующей предполагаемой пищевой нагрузке и которая составляет обычно 4-12 ЕД. Конструкция дозатора позволяет предварительно выбирать любую из 9 возможных доз инсулина — от 1.6 до 14.4 ЕД, которая вводится автоматически перед едой в течение 15-20 мин. После введения инсулина в режиме “доза” дозатор автоматически переключается на фоновый режим работы.

В России выпускаются дозаторы инсулина — НДЛ-1, НДЛ-2М и НДЛ-3.

В Республике Беларусь Гомельским производственным объединением “Коралл” выпускается паракорпоральный носимый микродозатор инсулина “Электроника УВИ-0.1Н”, аналогичный микродозатору НДЛ-3.

Показания для применения микродозаторов инсулина:

- синдром хронической передозировки инсулина;
- ацетонурия и склонность к гипогликемическим реакциям;
- впервые выявленный сахарный диабет — для правильного подбора дозы инсулина;
- для верификации дозы на фоне интеркуррентных заболеваний;
- лабильное течение сахарного диабета;
- инсулинорезистентность.

При переводе больного на микродозатор инсулина около $\frac{1}{3}$ суточной дозы вводится в фоновом (базисном) режиме и дополнительно (т.е. в болюсном режиме) вводится $\frac{2}{3}$ суточной дозы инсулина перед основными приемами пищи: перед завтраком вводится 25-30% болюсного инсулина, перед вторым завтраком — 10-15%, перед обедом — 25-35%, перед ужином — 15-20%.

Болюсные дозы инсулина корректируются уровнем гликемии перед каждым введением инсулина. Гликемию перед болюсным введением инсулина следует определять в течение 2-3 дней до стабилизации гликемии.

После стабилизации дозы продолжается аналогичный режим инсулинотерапии в течение курса лечения больного в стационаре, затем больной переводится на базисно-болюсную терапию с помощью шприцев-ручек или обычного шприца.

У всех больных при использовании микродозаторов достигается высокая степень компенсации и снижается потребность в инсулине.

За рубежом создаются и совершенствуются микродозаторы (инфузоры) для инсулинотерапии с закрытой системой, т.е. в конструкции прибора предусмотрено наличие датчика, постоянно определяющего гликемию. Датчик передает изменения гликемии в электронное устройство инфузора, которое с помощью специальной программы рассчитывает необходимую в данный момент дозу инсулина. Такая система позволяет полностью оптимизировать инсулинотерапию и ее можно назвать “искусственной β -клеткой”.

Применение биостатора — искусственной поджелудочной железы

Биостатор — компьютерная стационарная система, имитирующая работу β -клеток поджелудочной железы. Биостатор состоит из 4 элементов (систем, блоков):

- блока, постоянно с заданной частотой анализирующего содержание глюкозы в крови;
- блока, рассчитывающего скорость введения инсулина или глюкозы для поддержания заданного уровня гликемии;
- блока, регистрирующего скорость и суммарную дозу введенного инсулина и глюкозы;
- системы насосов для введения инсулина и глюкозы.

С помощью биостатора достигается высокая степень компенсации практически у всех больных и значительно быстрее, чем при традиционной инсулинотерапии. В среднем через 3-4 ч нормализуются гликемия, липидемия, уровень контринсулярных гормонов в крови и, что особенно важно, уровень глюкагона.

Под влиянием биостатора клиническая и метаболическая компенсация сахарного диабета обеспечивается меньшими дозами инсулина, чем при обычной инсулинотерапии.

Биостатор может применяться:

- при впервые выявленном ИЗСД для определения суточной потребности больного в экзогенном инсулине;
- для выведения больного из гиперкетонемической комы и кетоацидоза;
- для определения остаточной секреции инсулина;
- для оценки правильности распределения дозы инсулина в течение суток, особенно при лабильном течении сахарного диабета;
- во время родоразрешения у женщин, больных сахарным диабетом;
- при трансплантации поджелудочной железы или культуры β -клеток;
- при хирургическом лечении инсулином.

Больной подключается к биостатору на срок от нескольких часов до 3-4 суток. Биостатор может использоваться только в стационарных условиях, требует специальной подготовки врача и медицинской сестры, а во время сеанса лечения больной должен находиться под постоянным наблюдением.

Трансплантация поджелудочной железы и β -клеток

В настоящее время разработаны и применяются методы аллотрансплантации поджелудочной железы целиком или только изолированных островков.

При пересадке целого органа возникают две существенные проблемы:

- иммунные реакции на пересадку чужой поджелудочной железы;
- функционирование экзокринной части поджелудочной железы, развитие панкреатита и аутолиза.

Для борьбы с реакцией отторжения пересаженной поджелудочной железы применяют иммунодепрессанты (глюкокортикоиды и цитостатики). Однако глюкокортикоиды обладают контринсулярным эффектом, а цитостатики могут оказывать нефро- и гепатотоксическое действие.

Имеются описания случаев, когда пересаженная поджелудочная железа функционировала около 2 лет, и в течение всего этого времени больные не нуждались в лечении инсулином и у них наблюдалась регрессия симптоматики ангиопатий. Однако в настоящее время пересадка поджелудочной железы производится редко.

Перспективным является метод пересадки эмбриональной поджелудочной железы (в ней слабо развита экзокринная часть, слабо выражены антигенные свойства).

В последние годы в Республике Беларусь, России и других странах активно производится трансплантация β -клеток островков Лангерганса. Используются β -клетки свиней, человеческих эмбрионов. Трансплантацию осуществляют в прямую мышцу живота или в печень (суспензия β -клеток при этом вводится в воротную вену и далее попадает в печень).

Метод трансплантации β -клеток позволяет значительно снизить дозу экзогенного инсулина, а лабильное течение сахарного диабета перевести в стабильное. Однако положительный эффект трансплантации β -клеток кратковременный, он продолжается всего лишь 3-4 месяца.

4. Лечение пероральными гипогликемизирующими средствами

Пероральные гипогликемизирующие средства применяются для лечения ИНСД и подразделяются на две большие группы:

- производные сульфанилмочевины;
- бигуаниды.

4.1. Лечение производными сульфанилмочевины (сульфаниламидными гипогликемизирующими средствами)

Механизм действия производных сульфанилмочевины:

- связываются специфическими рецепторами, расположенными на мембранах β -клеток, повышают внутриклеточное содержание цАМФ путем стимуляции аденилатциклазы и угнетения фосфодиэстеразы; повышенный уровень цАМФ увеличивает содержание кальция в цитоплазме β -клеток, что стимулирует секрецию эндогенного инсулина β -клетками;
- увеличивают число инсулиновых рецепторов в инсулинзависимых тканях и повышают чувствительность тканей к инсулину;
- нормализуют пострецепторный механизм действия инсулина на метаболизм глюкозы внутри клетки и на транспорт ее в клетку;
- потенцируют действие эндогенного инсулина на печень, увеличивают утилизацию в ней глюкозы и образование гликогена, уменьшают образование глюкозы в печени;
- уменьшают поступление глюкозы в кровь в связи с ингибированием его секреции α -клетками;
- оказывают положительное трофическое влияние на β -клетки.

Показания к назначению производных сульфанилмочевины:

- ИНСД у лиц с нормальной и избыточной массой тела при отсутствии эффекта от диетотерапии;
- ИЗСД, характеризующийся лабильным течением (в этом случае добавление к лечению инсулином сульфаниламида гликлазида позволяет перевести лабильное течение ИЗСД в стабильное);
- инсулинорезистентность при ИЗСД (в этом случае добавление к инсулину производных сульфанилмочевины позволяет в ряде случаев уменьшить суточную дозу инсулина за счет внепанкреатических механизмов действия производных сульфанилмочевины).

Различают гипогликемизирующие сульфаниламиды I и II генерации (табл. 29).

Препараты I генерации используются с 1955 г. Эффективные дозы этих препаратов исчисляются дециграммами и граммами. К ним относятся бутамид (толбутамид), букарбан (карбутамид), хлорпропамид.

Препараты II генерации применяются с 1966 г., они более эффективны, менее токсичны, используемые дозы исчисляются в миллиграммах. К этим препаратам относятся манинил (глибенкламид), глипизид, глюренорм, гликлазид (диамикрон), глиборнурид, глизоксепид.

Табл. 29. Характеристика гипогликемизирующих сульфаниламидов

Основное название	Синонимы	Содержание в таблетке, г	Длительность действия, ч	Высшая суточная доза, г	Срок проявления полного эффекта	Поддерживающая доза, г	Периодичность приема
Толбутамид	Бутамид, орабет, ориназа, растинон, диабетол	0.25, 0.5	6-12	2.0-3.0	В течение первой недели	0.5-1.5	2-3 раза в день
Карбутамид	Букарбан, оранил, надизан, инвенол, глюцидорал	0.5	6-12	1.5-2.0	В течение 1-2 недель	0.5-1.0	2-3 раза в день
Цикламид	Аглирил, диаборал	0.25, 0.5	6-12	2.0	В течение первой недели	0.5-1.5	2-3 раза в день
Хлорпропамид	Диабинеф, диабеторал	0.1, 0.25	24	0.5	В течение первой недели	0.125-0.25	1 раз в день
Глибенкламид	Манинил, даонил, бетаназ, зуглюкон	0.005	12-24	1.25-2.0	В течение 2-3 недель	0.0025-0.015	1-2 раза в день
Гликлазид	Диамикрон, предидан, диабетон	0.08	8-12	0.24-0.32	В течение первой недели	0.08-0.24	2-3 раза в день
Глюренорм	Гликвидон	0.03	8-12	0.09-0.12	В течение 1-2 недель	0.015-0.06	1-3 раза в день

Основное название	Синонимы	Содержание в таблетке, г	Длительность действия, ч	Высшая суточная доза, г	Срок проявления полного эффекта	Поддерживающая доза, г	Периодичность приема
Глипизид	Минидиаб, глибинеф	0.005, 0.01	8-12	0.02	В течение 2 недель	0.0025-0.015	1-2 раза в день
Глиборнурид	Глутрил	0.025	8-12	0.075	В течение 1 недели	0.025-0.05	1-2 раза в день
Глизоксепид	Продиабан	0.004	8-14	0.016	В течение 1 недели	0.004-0.008	1-3 раза в день

Толбутамид (бутамид) — обладает наименьшей гипогликемизирующей способностью, но и наименее токсичен.

Начало гипогликемизирующего эффекта толбутамида — через 1 ч после приема, наибольший эффект — через 5-7 ч, продолжительность гипогликемизирующего действия не превышает 12 ч.

Рекомендуется принимать бутамид вначале по 0.5 г 3 раза в день за 1 ч до еды. При отсутствии эффекта дозу бутамида постепенно повышают до 2-2.5 г в сутки и даже до 3 г на непродолжительный срок. Через 10-14 дней дозу постепенно снижают до поддерживающей — от 0.25 до 1 г.

Цикламид (диаборал, аглирил) — препарат, близкий к бутамиду, но обладающий более выраженным гипогликемизирующим эффектом. Применяется в суточных дозах, не превышающих 1.5-2 г. Схема лечения цикламидом такая же, как у бутамида.

Карбутамид (букарбан) — наряду с гипогликемизирующим обладает и небольшим бактериостатическим эффектом. Начало гипогликемизирующего эффекта — через 1 ч после приема, максимальное действие наступает через 4-6 ч, длительность действия не превышает 10-12 ч. Букарбан эффективнее бутамида и цикламидов и нередко активен при развитии резистентности к ним. Лечение букарбаном начинается с назначения по 0.25-0.5 г 3 раза в день до еды, при отсутствии эффекта в течение 6-7 дней повышают дозировку и постепенно доводят дозу до 1.5-2 г в сутки. После получения гипогликемизирующего эффекта дозу букарбана можно постепенно снизить и перейти на прием поддерживающей дозы по 0.5-1 г в сутки.

Хлорпропамид — самый активный гипогликемизирующий препарат сульфаниламочевинной I генерации. Начало действия препарата — через 2-4 ч, длительность действия — около 24 ч. При лечении хлорпропамидом возможны кумуляция препарата и развитие гипогликемических состояний. Назначают препарат 1 раз в день перед завтраком. Начальная доза зависит от уровня гликемии. При гликемии, превышающей 11 ммоль/л, рекомендуется доза 0.5 г; при гликемии менее 11 ммоль/л — 0.25 г. При выраженной гликемии разрешается на несколько дней увеличить суточную дозу до

0.75 г (0.5 г перед завтраком и 0.25 г перед ужином). После получения эффекта дозу препарата постепенно снижают до 0.125-0.25 г (реже 0.5 г) в сутки.

Если элиминация хлорпропамида ускорена и гипогликемизирующий эффект к концу суток ослабевает, то можно к вечерней дозе хлорпропамида добавить букарбан или бутамид.

Хлорпропамид рекомендуется при первичной или вторичной резистентности к бутамиду, цикламиду и букарбану.

Манинил (глибенкламид) — гипогликемизирующий препарат II генерации. Одним из показаний к его назначению является развитие первичной или вторичной резистентности к препаратам I генерации. Начало действия препарата — через 1 ч после приема, максимальный гипогликемизирующий эффект развивается через 4-6 ч, длительность действия — около 8-12 ч, хотя в инструкции к препарату указывается срок 24 ч. Манинил принимают утром перед завтраком, вначале $\frac{1}{2}$ -1 таблетку (0.0025-0.005 г). При недостаточном эффекте дозу повышают каждые 5-7 дней на $\frac{1}{2}$ таблетки (0.0025 г). Максимальная суточная доза манинила составляет 3 таблетки (0.015 г). Суточную дозу препарата, если она не больше 0.01 г, можно назначать в 1 или 2 приема (утром и вечером — перед едой). Если суточная доза препарата составляет 0.015 г, ее рекомендуется принимать дробно (до завтрака, обеда и ужина).

Метаболизм манинила осуществляется преимущественно в печени путем превращения его в два неактивных метаболита, один из которых выделяется с мочой, а второй — через ЖКТ.

Гликлазид (диамикрон, диабетон, предиап) — препарат сульфаниламочевин II генерации, обладающий кроме гипогликемизирующего действия выраженным влиянием на реологические свойства крови, систему гемостаза и микроциркуляцию.

Гликлазид уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшает состояние системы микроциркуляции, уменьшает пресорное действие катехоламинов на периферические сосуды, обладает ангиопротекторным действием. Препарат метаболизируется в печени и выводится почками. Гликлазид полностью всасывается в ЖКТ, максимальная концентрация его в крови наблюдается через 2-6 ч после приема препарата, длительность действия — около 12 ч. Ангиопротекторный эффект гликлазида проявляется через 3 месяца после начала лечения и наиболее отчетливо выражен через 6-12 месяцев. Лечение начинают с приема во время завтрака $\frac{1}{2}$ таблетки (40 мг), затем дозу постепенно доводят до 2-4 таблеток (1 таблетка содержит 80 мг препарата) в сутки. Суточную дозу делят обычно на 2 (реже на 3) приема (например, 2 таблетки за завтраком, 1 таблетка за ужином). Дальнейшее увеличение дозы не усиливает гипогликемизирующий эффект гликлазида. Ангиопротекторный и антиагрегационный эффекты гликлазида препятствуют развитию поздних осложнений сахарного диабета, в частности, ретинопатии (С. В. Моисеев, 1995).

Глюренорм (гликвидон) — производное сульфаниламочевин II генерации, отличающееся от других препаратов тем, что 95% принятого внутрь лекарства выделяется через ЖКТ и лишь 5% — через почки. Следовательно, глюренорм является препаратом выбора при поражении почек (диабетический гломерулонефрит или сопутствующие заболевания почек). Однако при наличии выраженной почечной недостаточности необходим тщательный контроль за состоянием больного и показателями функциональной способности почек (содержание в крови креатинина, мочевины, остаточного азота, калия).

Гипогликемизирующее действие глюренорма начинается через 1 ч после приема, достигает максимума через 2-3 ч и продолжается 8-12 ч. Глюренорм принимается внутрь за 30-40 мин до еды 1-3 раза в день.

Начинают лечение с $\frac{1}{2}$ таблетки (т.е. 0.015 г) до завтрака, при необходимости постепенно увеличивают дозу, прибавляя по $\frac{1}{2}$ таблетки в сутки. Наиболее часто суточная доза составляет $1\frac{1}{2}$ -2 таблетки (т.е. 0.045-0.06 г).

Согласно инструкции фирмы, изготавливающей препарат, допустимо повышение суточной дозы до 4 таблеток (т.е. 0.12 г).

Э. Г. Гаспарян и В. Р. Слободской (1995) установили следующие показания для применения глюренорма:

- ИНСД больных пожилого возраста, у которых диетотерапия в течение 2 месяцев не позволяет добиться нормогликемии;
- ИНСД впервые выявленный при наличии патологии почек;
- ИНСД больных, ранее получавших другие пероральные противодиабетические средства в дозе не более 2 таблеток, при развитии диабетической нефропатии.

Глипизид (минидиаб) — по силе гипогликемизирующего действия соответствует глибенкламиду (маниниту), быстро и полностью всасывается в ЖКТ.

Препарат инактивируется в печени с образованием четырех метаболитов, не обладающих гипогликемическим действием; около 90% препарата экскретируется с мочой (причем около 5% — в неизмененном виде), 10-15% препарата выделяется через ЖКТ.

Начало гипогликемизирующего действия глипизид — через $\frac{1}{2}$ -1 ч после приема, максимум действия — через 4-8 ч, продолжительность действия — 12 ч.

В 1983 г Reaven установил, что глипизид не только оказывает положительное влияние на секрецию инсулина и углеводный обмен, но у больных ИНСД снижает содержание триглицеридов и холестерина в плазме крови, одновременно повышая содержание липопротеинов высокой плотности. Таким образом, глипизид оказывает антиатерогенное действие.

Начинают лечение с $\frac{1}{2}$ таблетки (0.0025 г) перед завтраком 1 раз в день с последующим повышением дозы в течение 7-8 дней

до 3-4 таблеток в день (0.015-0.02 г), распределив эту дозу на 2 приема (перед завтраком и ужином).

Глиборнурид (глутрил) — гипогликемизирующее производное сульфанилмочевины II генерации, выпускается в Германии в таблетках по 0.025 г. Длительность действия препарата — около 12 ч. Назначается глиборнурид вначале по 1/2 таблетки 1-2 раза в день (перед завтраком и ужином). При отсутствии эффекта дозу постепенно увеличивают до 2-3 таблеток в день (0.05-0.075 г). После достижения гипогликемизирующего эффекта можно снизить дозу до поддерживающей (по 1/2-1 таблетке 1-2 раза в день).

Глизоксенид (продиабан) — производное сульфанилмочевины II генерации, выпускается в таблетках по 0.004 г. В начале лечения препарат назначается по 1/2-1 таблетке (0.002-0.004 г) перед завтраком. В дальнейшем при отсутствии эффекта суточную дозу постепенно повышают до 0.016 г (4 таблетки), распределив ее на 3 приема. После достижения гипогликемизирующего эффекта возможно постепенное снижение суточной дозы до индивидуальной поддерживающей (1-2 таблетки в день).

4.1.1. Побочные явления и осложнения при лечении производными сульфанилмочевины

Побочные явления и осложнения при лечении гипогликемизирующими сульфаниламидными средствами больных сахарным диабетом наблюдаются в 3-5% случаев.

Диспептические явления (тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея), как правило, исчезают при распределении суточной дозы на несколько приемов и при назначении препарата во время еды.

Аллергические реакции (крапивница, зуд кожи, дерматит, отек Квинке, редко — эксфолиативный синдром Лайелла) могут уменьшаться или исчезать после приема антигистаминных средств; в случае тяжело протекающих аллергических реакций проводится лечение глюкокортикоидами, при отсутствии эффекта следует отменить препарат.

Токсическое влияние:

- токсическое влияние на костный мозг с развитием лейкопении, тромбоцитопении, агранулоцитоза;
- токсическое воздействие на печень с развитием желтухи холестатического генеза (обычно она вызывается хлорпропамидом); при лечении этим препаратом необходимо 1 раз в месяц проверять содержание в крови билирубина и щелочной фосфатазы и делать анализ на уробилин и билирубин;
- токсическое влияние на почки.

Гипогликемические состояния, как правило, развиваются при бесконтрольном применении гипогликемизирующих средств и превышении доз; чаще всего гипогликемии появляются в первые 2 недели от начала лечения.

Развитию гипогликемий способствуют:

- одновременный прием лекарственных средств, potenziрующих действие препаратов сульфанилмочевины или самостоятельно понижающих содержание глюкозы в крови (ацетилсалициловой кислоты, бутадиона, антикоагулянтов и др.);
- нарушение у больного функции печени и почек, что снижает распад и выделение из организма препаратов сульфанилмочевины, вследствие чего наблюдаются их кумуляция и гипогликемия даже при небольших суточных дозах;
- индивидуальная гиперчувствительность больного к препаратам сульфанилмочевины.

Гипогликемия, развивающаяся при лечении препаратами сульфанилмочевины, имеет клинические особенности. Обычно гипогликемия не сопровождается потливостью, а неврологические симптомы очень сходны с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Еще одной особенностью гипогликемии, развивающейся при лечении препаратами сульфанилмочевины, является повторное ее развитие после отмены препарата и введения глюкозы, в связи с чем необходимы длительное наблюдение за больным и неоднократное определение уровня глюкозы в крови.

Повышение секреции антидиуретического гормона наблюдается при лечении толбутамидом и хлорпропамидом и способствует в некоторых случаях гипонатриемии разведения (в связи с задержкой воды в организме) с клиническими проявлениями в виде сонливости, а в тяжелых случаях — сопора или даже комы.

Антабусный эффект наблюдается почти у 30% больных, получающих хлорпропамид, и проявляется непереносимостью алкоголя.

У больных, получающих хлорпропамид, через 15-30 мин после употребления алкоголя появляются тахикардия, головная боль, покраснение лица и верхней половины туловища с повышением кожной температуры в этой области на 1-2 °С.

Причиной развития антабусного эффекта хлорпропамида является нарушение превращения алкоголя под воздействием алкогольдегидрогеназы в ацетальдегид с дальнейшей трансформацией последнего под влиянием ацетальдегиддегидрогеназы в уксусную кислоту. Хлорпропамид угнетает активность ацетальдегиддегидрогеназы, способствует повышению содержания ацетальдегида и серотонина, что вызывает развитие антабусного эффекта.

4.1.2. Развитие резистентности к производным сульфанилмочевины

Резистентность — это отсутствие чувствительности к препаратам сульфанилмочевины, а также гипогликемизирующего эффек-

та, несмотря на оптимальные дозы препаратов. Различают первичную и вторичную резистентность.

Под первичной резистентностью к сульфаниламидам понимают отсутствие гипогликемизирующего эффекта с самого начала лечения сахарного диабета. Причина этой резистентности неясна.

Вторичная резистентность к производным сульфаниламочевины развивается постепенно, после определенного периода (обычно более 5 лет) эффективного их применения. Вторичная резистентность развивается у 25-40% больных, лечившихся сульфаниламидами, и обусловлена уменьшением связывания сульфаниламидных препаратов с рецепторами инсулинзависимых тканей, нарушением пострецепторного механизма или снижением активности β -клеток.

Развитию вторичной резистентности к сульфаниламидам способствуют нарушение диеты, психоэмоциональные стрессовые ситуации, инфекционно-воспалительные заболевания, неправильно определенные показания к назначению сульфаниламидов.

При развитии вторичной резистентности к сульфаниламидным гипогликемизирующим препаратам рекомендуются:

- тщательная коррекция диеты;
- устранение инфекционно-воспалительных процессов;
- перевод больного на инсулинотерапию в течение 2 месяцев; этого времени обычно достаточно для восстановления чувствительности β -клеток к препаратам сульфаниламочевины и резервных возможностей островков Лангерганса; больных вновь удается перевести на лечение сульфаниламидами;
- в ряде случаев для лечения вторичной резистентности применяется комбинированная терапия, т.е. ранее назначенное лечение сульфаниламидами дополняется небольшими дозами (4-6 ЕД) препаратов инсулина средней длительности действия перед завтраком с постепенным повышением дозы на 2-4 ЕД каждые 2-4 дня. Нередко приходится распределять суточную дозу инсулина на две инъекции (перед завтраком и обедом), при этом доза инсулина составляет 10-20 ЕД в сутки. Если потребность в инсулине выше, это свидетельствует о полной резистентности к сульфаниламидам, тогда сульфаниламиды отменяются и монотерапия инсулином назначается на длительный срок и, может быть, постоянно.

Вышеописанная ситуация при ИНСД, когда появляется необходимость в инсулинотерапии, обозначается как состояние *инсулинопотребности* при ИНСД.

4.1.3. Рекомендации по рациональному применению гипогликемизирующих сульфаниламидных препаратов

1. Следует назначать гипогликемизирующие средства — производные сульфаниламочевины по строгим показаниям, т.е. прежде всего при ИНСД при отсутствии эффекта от диетотерапии.

2. Лечение необходимо начинать с минимальных доз препаратов, постепенно увеличивая дозу до получения гипогликемизирующего эффекта.

3. Лечение надо проводить под контролем гликемического профиля и после достижения терапевтического эффекта подобрать постоянную поддерживающую дозу.

4. При недостаточной эффективности выбранного препарата его можно заменить другим или применить комплекс сульфаниламидных препаратов из двух или даже трех лекарственных средств (Г. С. Зефирова, 1991). В связи с ангиопротекторным эффектом гликлазида (диамикрона, предиа, диабетона) целесообразно включать его в качестве одного из компонентов в комбинации гипогликемизирующих сульфаниламидов.

Согласно данным А. Г. Мазовецкого и В. К. Великова (1987), если монотерапия букарбаном оказывается недостаточной для компенсации, то можно комбинировать 1-2 таблетки букарбана с хлорпропамидом или глибенкламидом, используя небольшие дозы этих препаратов. Если больной лечится хлорпропамидом и элиминация его из организма ускорена, к концу суток гипогликемизирующее действие хлорпропамида значительно ослабевает. В этом случае можно сочетать утренний прием хлорпропамида с вечерним приемом бутамида или букарбана.

При отсутствии эффекта от монотерапии сульфаниламидами или от сочетания различных сульфаниламидов целесообразно к лечению сульфаниламидами добавить бигуаниды, при неэффективности этих мероприятий назначается инсулинотерапия.

5. О чувствительности или резистентности больного к гипогликемизирующим сульфаниламидным препаратам следует судить не ранее чем через 2 недели после начала приема.

6. При патологии почек предпочтительнее лечить глюренормом (гликвидоном).

7. Необходимо учитывать взаимодействие гипогликемизирующих сульфаниламидов с другими лекарственными средствами.

Препараты, усиливающие гипогликемизирующее действие сульфаниламидов:

- вытесняющие сульфаниламиды из связи с циркулирующими белками плазмы: фенилбутазон (бутадион), салицилаты, сульфаниламиды, клофибрат;
- снижающие обмен сульфаниламидов в печени: ингибиторы моноаминоксидазы, фенилбутазон;

- снижающие экскрецию сульфаниламидов с мочой: аллопуринол, пробенецид, фенилбутазон, салицилаты, сульфаниламиды;
- обладающие гипогликемизирующим действием: инсулин, бигуаниды, β -блокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы, салицилаты и алкоголь;
- обладающие контринсулярным эффектом: резерпин, клонидин, β -блокаторы.

Препараты, ослабляющие гипогликемизирующее действие сульфаниламидов: мочегонные средства, глюкокортикоиды, никотиновая кислота, симпатомиметики.

8. Гипогликемизирующие сульфаниламиды можно принимать не только перед едой, но и во время еды. Прием пищи не снижает их эффективность.

4.1.4. Противопоказания к назначению гипогликемизирующих сульфаниламидов

- диабетический кетоацидоз, кетоацидотическая прекома и кома;
- гиперосмолярная и гиперлактацидемическая прекома и кома;
- беременность любых сроков и период лактации у больных сахарным диабетом;
- ИЗСД, если лечение сульфаниламидами предполагается как монотерапия (при ИЗСД лечение сульфаниламидами возможно только в сочетании с инсулинотерапией; в этом случае в связи с экстрапанкреатическим эффектом сульфаниламидов удастся снизить дозу инсулина);
- сочетание сахарного диабета с диффузными поражениями печени и почек с нарушениями их функций;
- сочетание сахарного диабета с болезнями крови, острыми инфекциями, токсико-аллергическими состояниями;
- необходимость полостного хирургического вмешательства (в этом случае целесообразно временно перевести больного на инсулин или сочетанное лечение сульфаниламидами и инсулином).

4.2. Лечение бигуанидами

Около 25% больных ИНСД лечатся бигуанидами, которые являются производными гуанидина.

Бигуаниды имеют следующие гипогликемизирующие механизмы:

- усиливают поглощение глюкозы скелетными мышцами;

- замедляют скорость абсорбции глюкозы из кишечника, что улучшает биологический эффект инсулина;
- подавляют глюконеогенез в печени, что снижает продукцию глюкозы печенью, особенно в ночные часы;
- увеличивают количество рецепторов к инсулину в периферических тканях;
- потенцируют пострецепторные механизмы действия инсулина;
- стимулируют липолиз и тормозят липогенез, способствуют уменьшению массы тела;
- усиливают анаэробный гликолиз;
- обладают анорексигенным эффектом;
- активируют фибринолиз;
- уменьшают содержание холестерина и атерогенных липопротеинов в крови.

Бигуаниды, как и производные сульфанилмочевины, оказывают гипогликемизирующее действие только при наличии в организме эндогенного или экзогенного инсулина, потенцируя его действие.

Применяют две группы препаратов бигуанидов (табл. 30):

- диметилбигуаниды (глюкофаж, метформин, глиформин, -диформин);
- бутилбигуаниды (адебит, глибутид, силубин, буформин).

Показания к назначению бигуанидов:

- ИНСД средней тяжести у больных с избыточной массой тела без склонности к кетоацидозу;
- ИНСД легкой степени тяжести у больных с избыточной массой тела, если диетотерапия не устраняет гиперлипидемию и не приводит к нормализации массы тела;
- вторичная резистентность к гипогликемизирующим препаратам сульфанилмочевины или непереносимость этих препаратов; в этом случае бигуаниды назначают в дополнение к оптимальным дозам сульфаниламидов.

Табл. 30. Характеристика бигуанидов

Химическая группа	Название препарата	Форма выпуска	Начало действия, ч	Продолжительность действия, ч	Максимальная доза, г	Поддерживающая доза, г	Периодичность приема	Сроки проявления полного эффекта
Бутилбигуаниды	Адебит (глибутид)	Табл. 0.05 г	0.5-1	6-8	0.25-0.3	0.1-0.15	2-3 раза в день	10-14 дней
	Силубин-ретард (буформин-ретард)	Табл. 0.17 г	2-3	14-16	0.34-0.51	0.17-0.34	1-2 раза в день	10-14 дней
	Глиформин (глюкофаг, метформин, диформин)	Табл. 0.25 г	0.5-1	6-8	1.5-2	0.5-1	2-3 раза в день	10-14 дней
Диметилбигуаниды	Диформин-ретард	Табл. 0.5 г	2-3	14-16	1.5-2	0.5-1	1-2 раза в день	10-14 дней
	Метформин-ретард	Табл. 0.85 г	2-3	14	1.7	0.85-1.7	1-2 раза в день	10-14 дней

4.2.1. Группа бутилбигуанидов

Глибутид (адебит) — 1-бутилбигуанида гидрохлорид, выпускается в таблетках по 0.05 г. Начало действия препарата — через $1/2$ -1 ч после приема, продолжительность действия — 6-8 ч. Суточную дозу распределяют на 2-3 приема. Во избежание побочных действий начинают лечение с 1 таблетки во время завтрака и ужина. Для усиления анорексигенного эффекта можно назначать препарат за 30-40 мин до еды. Под контролем гликемии и гликозурии дозу глибутиды повышают на 1 таблетку каждые 3-4 дня. Максимальная суточная доза составляет 5-6 таблеток (0.25-0.3 г). Эффективность глибутиды достоверно можно оценить через 10-14 дней лечения. После достижения гипогликемизирующего эффекта доза препарата постепенно снижается и доводится до поддерживающей — 0.1-0.15 г (т.е. 2-3 таблетки) в день.

Буформин-ретард (силубин-ретард) — бигуанид продленного действия, выпускается в таблетках по 0.17 г. Начало действия — через 2-3 ч после приема препарата, длительность действия — 14-16 ч, назначается по $1/2$ -1 таблетке 2 раза в день (во время завтрака и ужина) с постепенным повышением дозы при отсутствии эффекта до 3 таблеток в день (по $1/2$ таблетки во время завтрака и ужина). После достижения гипогликемизирующего эффекта больной постепенно переводится на поддерживающие дозы — 1-2 таблетки (0.17-0.34 г) в день. На фоне лечения буформином очень часто наблюдаются явления молочнокислого ацидоза, поэтому препарат не применяется в большинстве стран Европы.

4.2.2. Группа диметилбигуанидов

Глиформин (глюкофаг, метформин, диформин) — 1,1-диметилбигуанида гидрохлорид, выпускается в таблетках по 0.25 г. Начало действия — через $1/2$ -1 ч после приема препарата, продолжительность действия — около 6-8 ч. Лечение начинают с приема 1 таблетки во время завтрака и ужина, в дальнейшем под контролем гликемии дозу постепенно повышают до 2-2 $1/2$ таблеток 2-3 раза в день. Полное глюкозоснижающее действие развивается через 10-14 дней, после чего доза препарата постепенно уменьшается и может быть доведена до индивидуальной поддерживающей, которая составляет 1-2 таблетки 2-3 раза в день.

Диформин-ретард — препарат диформина продленного действия, выпускается в таблетках по 0.5 г. Начало действия препарата — через 2-3 ч после приема, продолжительность действия — около 14-16 ч. Обычно лечение начинают с приема 1 таблетки утром во время еды или после еды. При необходимости дозу повышают на 1 таблетку каждые 3-4 дня. Максимальная суточная доза на непродолжительное время может составлять 3-4 таблетки (1.5-2 г). После достижения глюкозоснижающего эффекта доза постепенно уменьшается до индивидуальной поддерживающей — 0.5-1 г в сутки.

Метформин-ретард — препарат диметилбигуанида гидрохлорида продленного действия, выпускается в таблетках по 0.85 г. Назначается по 1 таблетке 1-2 раза в день.

4.2.3. Комбинированная терапия ИНСД сульфаниламидами и бигуанидами

Так как производные сульфанилмочевины стимулируют секрецию инсулина, а бигуаниды потенцируют действие инсулина, обе эти группы прекрасно комбинируются и дополняют гликозурическое действие друг друга.

Комбинированная терапия сульфаниламидами и бигуанидами показана при отсутствии гипогликемизирующего эффекта от монотерапии этими препаратами, а также при плохой переносимости и развитии побочных действий в ходе лечения. Комбинация этих препаратов позволяет применить их в меньшей дозе и, следовательно, предупредить побочные явления или уменьшить их выраженность.

4.2.4. Побочные действия бигуанидов

1. Диспептические явления: металлический привкус во рту, тошнота, боли в животе, иногда рвота, диарея. Эти явления значительно уменьшаются после снижения дозы препарата, иногда приходится отменять бигуаниды на несколько дней, после чего часто удается продлить лечение в меньшей дозе.
2. Кожные аллергические реакции (развиваются редко).

3. Гипогликемия при лечении бигуанидами может наблюдаться при назначении больших доз или при сочетании препарата с сульфаниламидными гипогликемизирующими средствами.
4. Развитие кетоацидоза (без резко выраженной гипергликемии) обусловлено интенсивным липолизом. При развитии кетоацидоза следует отменить бигуаниды, увеличить в рационе количество углеводов и на несколько дней назначить инсулинотерапию. Иногда кетоацидоз исчезает после отмены бигуанидов.
5. Развитие молочнокислого ацидоза является наиболее грозным осложнением при лечении бигуанидами и связано с усилением анаэробного гликолиза. Следует подчеркнуть, что чаще всего молочнокислый ацидоз развивается при назначении больших доз бигуанидов, особенно когда лечение бигуанидами проводится на фоне резкого ограничения углеводов в диете. Вероятность развития лактатацидоза резко возрастает при наличии сопутствующих заболеваний, проявляющихся гипоксией (сердечная и легочная недостаточность любого генеза, алкоголизм, выраженные инфекционно-воспалительные процессы), печеночной или почечной недостаточностью. При развитии лактатацидоза бигуаниды немедленно отменяются. Препарат группы диметилбигуанидов метформин и его аналоги почти не вызывают накопления молочной кислоты.
6. Развитие B_{12} -дефицитной анемии в связи с нарушением всасывания в кишечнике витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Дефицит витамина B_{12} усугубляет течение диабетической полинейропатии.

4.2.5. Противопоказания к назначению бигуанидов

Противопоказаниями к назначению бигуанидов являются:

- кетоацидоз;
- коматозные и прекоматозные состояния;
- беременность;
- лактация;
- острые инфекции и обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний любой локализации;
- острые хирургические заболевания и оперативные вмешательства;
- заболевания печени (острые и хронические гепатиты); при диабетическом гепатостеатозе с сохраненной функциональной способностью лечение бигуанидами допустимо;
- заболевания почек со снижением клубочковой фильтрации;

- заболевания сердечно-сосудистой системы с развитием недостаточности кровообращения или выраженной гипоксии;
- болезни легких с развитием гипоксемии (хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, эмфизема легких с выраженной дыхательной недостаточностью).

Следует помнить, что склонность к молочнокислому ацидозу при лечении бигуанидами усугубляют салицилаты, антигистаминные средства, барбитураты, фруктоза, тетурам. Названные препараты нецелесообразно применять во время лечения бигуанидами.

4.3. Тактика лечения больных ИНСД

После установления диагноза ИНСД следует определить индивидуальные цели лечения в зависимости от массы тела больного.

Если больной имеет избыточную массу тела, назначается гипокалорийная диета и расширяется режим физической активности.

При отсутствии эффекта от гипокалорийной диеты в диетический режим включаются пищевые волокна, гуарем, акарбоза, существенно ограничиваются жиры.

При отсутствии эффекта от диетотерапии назначаются бигуаниды или сульфаниламиды или комбинация этих препаратов (при отсутствии эффекта от монотерапии этими средствами).

Если диетотерапия, режим физической активности и пероральная глюкозоснижающая терапия эффекта не дают (обменные нарушения не компенсируются), назначается инсулинотерапия.

Но инсулинотерапия вызывает значительное увеличение массы тела больных и поэтому при ИНСД не следует торопиться назначать инсулин тучным больным. Инсулин показан этим больным только тогда, когда исчерпаны все другие возможности лечения ИНСД.

При ИНСД у нетучных больных лечение начинается с назначения диеты, близкой к физиологической, с исключением легко всасывающихся углеводов (состав диеты и расчет ее энергетической ценности см. в разделе "Лечебное питание и сахарозаменители"). Больным также рекомендуется режим физической активности. Если эти мероприятия оказываются неэффективными, подключаются сульфаниламиды; при отсутствии эффекта от них назначается инсулинотерапия, причем лечение инсулином следует начинать не слишком поздно.

У многих больных ИНСД (тучных или нетучных) нормализация обменных нарушений может наступить после короткого курса инсулинотерапии и в дальнейшем возможно возобновление монотерапии пероральными гипогликемизирующими средствами.

Алгоритм лечения ИНСД приведен на рис. 2.

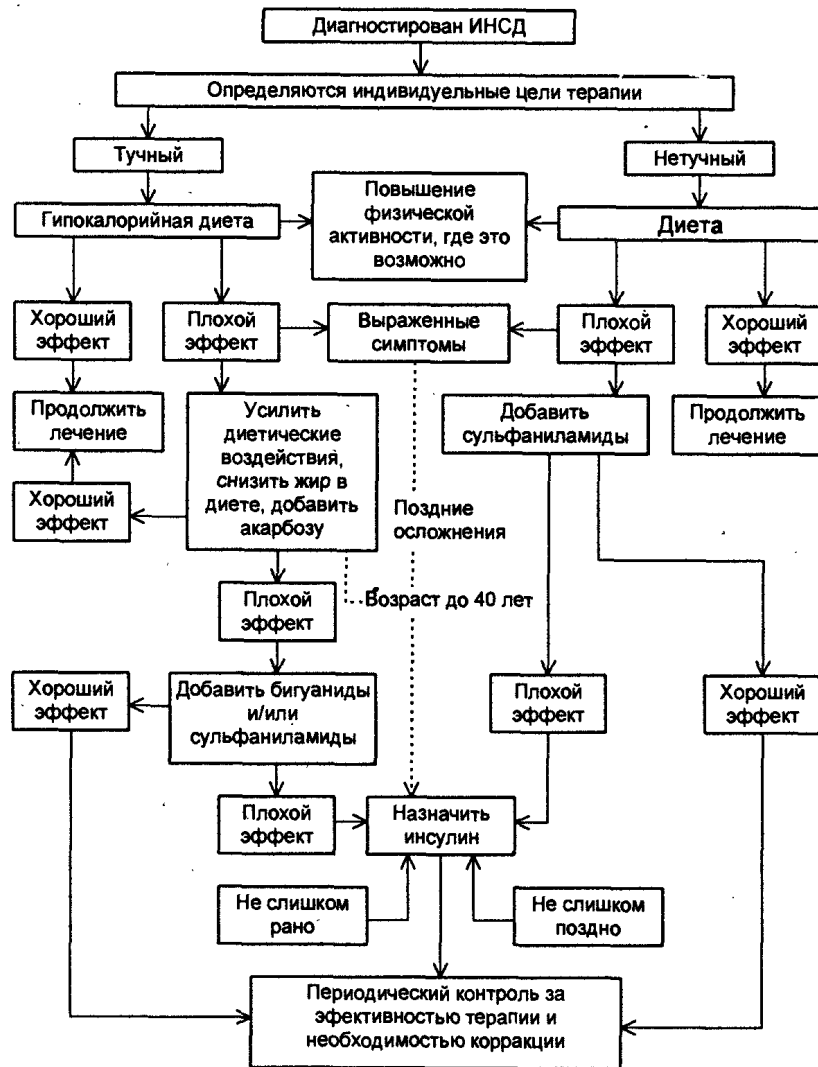


Рис. 2. Алгоритм лечения ИНСД (А. В. Древаль, 1993).

А. В. Древаль (1995) приводит следующие показания к назначению инсулина при ИНСД:

- неустраняемая декомпенсация обмена, несмотря на строгое соблюдение диеты и максимальную дозу пероральных гипогликемизирующих средств;
- тяжелое интеркуррентное заболевание;
- обширное хирургическое вмешательство;
- гиперосмолярная некетоацидотическая кома;
- диабетическая амиотрофия и острая болевая форма диабетической нейропатии;
- эволюция ИНСД в склонный к кетоацидозу сахарный диабет.

У многих больных ИНСД нормализация обменных нарушений может наступить после короткого курса инсулинотерапии и в дальнейшем возможно возобновление монотерапии пероральными гипогликемизирующими средствами.

5. Фитотерапия сахарного диабета

Для лечения сахарного диабета используется около 150 лекарственных растений. Они содержат гипогликемизирующие вещества — глюкокинины.

Механизм гипогликемизирующего действия лекарственных растений:

- лекарственные гипогликемизирующие растения обладают ощелачивающим действием, в слабощелочной среде в присутствии $\text{Ca}(\text{OH})_2$ глюкоза спонтанно превращается во фруктозу или маннозу, для усвоения которых не требуется инсулин, что снижает потребность в экзогенном инсулине;
- под влиянием многих лекарственных растений усиливаются регенерация и функция β -клеток;
- глюкокинины, содержащиеся в лекарственных растениях, оказывают глюкозоснижающее действие.

Кроме специфических глюкозоснижающих свойств, лекарственные растения, используемые для лечения сахарного диабета, обладают и другими механизмами действия, оказывающими благоприятное влияние на организм больного:

- для многих гипогликемизирующих лекарственных растений характерен иммунорегулирующий эффект;

- некоторые растения активируют деятельность ЦНС и через блуждающие нервы стимулируют выделение инсулина β -клетками;
- обогащают организм витаминами, микроэлементами, благоприятно влияют не только на углеводный, но и на другие виды обмена веществ и общую сопротивляемость организма.

Показаний к назначению фитотерапии:

- нарушенная толерантность к глюкозе;
- ИНСД в основном в течение первого года болезни для активации репарации β -клеток, для стимуляции иммунитета, а также в качестве подщелачивающего средства в организме, склонном к ацидозу. Последний эффект фитотерапии можно использовать у больных ИЗСД при более длительном течении, при ИЗСД фитотерапия применяется в комплексе с инсулинотерапией, диетой, физическими упражнениями.

Приводим наиболее эффективные фитопрепараты и сборы.

Настойка лимонника (T-ra Schizandrae chinensis) — по 20-25 капель 1-3 раза в день до еды.

Настойка женьшеня (T-ra Ginsengi) — по 25 капель 3 раза в день.

Экстракт левзеи жидкий (Extr. Leuzeae fluidi) — по 20-30 капель 2-3 раза в день до еды.

Экстракт родиолы жидкий (Extr. Rhodiola fluidi) — по 5-10 капель 2-3 раза в день за 15-30 мин до еды.

Настойка лимонника (T-ra Echinopapacis) — по 30-40 капель 3 раза в день до еды.

Настойка аралии (T-ra Aralii) — по 30-40 капель 2-3 раза в день до еды.

Экстракт элеутерококка жидкий (Extr. Eleutherococci fluidum) — по 20 капель 2-3 раза в день до еды. В этом экстракте имеется сумма элеутерозидов, обладающих гипогликемической активностью. Один из гликозидов элеутерококка — *сирингин* — действует подобно инсулину: препятствует угнетающему действию β -липотропинов на захват глюкозы мышцами.

Лист или побеги черники, собранные в мае-июне, применяют в виде настоя (1 столовую ложку сухих листьев заливают 1 стаканом кипятка и настаивают 30 мин). Настой принимают по $\frac{1}{2}$ стакана 4-5 раз в день до еды. Из листьев черники выделены гликозиды миртиллин и неомиртиллин, снижающие уровень гликемии.

Стручки фасоли — применяются в виде отвара (1 столовую ложку измельченного сырья заливают 1 л воды и варят в течение 3-4 ч). Суточная доза отвара — 0.5 л в 3-4 приема. Фасоль содержит вещество галегин (гаунидинизоамилен), которое действует

подобно бигуанидам, а также сульфаниламидам, так как является продуктом биосинтеза мочевины.

Овес — применяется в виде настоя: 100 г зерен заливают 3 стаканами воды, кипятят в течение 1 ч, оставляют на ночь, процеживают и принимают по $\frac{1}{2}$ стакана 3-4 раза в день до еды.

Корень одуванчика, корень лопуха, корень цикория — 1 чайную ложку корня одуванчика, лопуха или цикория заливают 2 стаканами кипятка, настаивают в течение 1 ч, процеживают и принимают по 1 столовой ложке до еды. Суточная доза настоя — $\frac{1}{2}$ стакана.

Галега лекарственная (козлятник) — применяется в виде настоя: 1 столовую ложку измельченной травы заваривают 1 стаканом кипятка, настаивают в течение 1 ч, принимают до еды. Суточная доза настоя — 1 стакан.

Галега содержит алкалоид галегин (гуанидинизоамилен), обладающий сахароснижающим действием.

Лист брусники, лист крапивы — высушенные листья брусники или крапивы измельчают, 1 столовую ложку сырья заливают 1 стаканом кипятка, настаивают в течение 1 ч, процеживают и принимают по 1 столовой ложке до еды. Суточная доза настоя — $\frac{1}{2}$ стакана.

Орех грецкий — применяют настой из измельченных листьев: 1 столовую ложку измельченных листьев заливают 1 стаканом кипятка, настаивают 1 ч, используют в течение суток. Применяют также перегородки грецкого ореха: 40 штук (12 г) заливают 1 стаканом кипятка, томят на водяной бане под крышкой в течение 1 ч, принимают по 1 чайной ложке 3 раза в день до еды.

Лавровый лист — применяется в виде настоя: 10 листьев заливают 3 стаканами крутого кипятка, настаивают в течение 2-3 ч, принимают по $\frac{1}{2}$ стакана 3 раза в день до еды.

Капуста — применяют сок свежей капусты по $\frac{1}{2}$ стакана 3 раза в день до еды.

Дрожжи пивные — 20 г разводят в малом количестве молока, принимают 2 раза в день через 15 мин после еды.

Клевер пашенный — 4 столовые ложки сухой травы настаивают в стакане крутого кипятка, процеживают, принимают по $\frac{1}{4}$ стакана 3-4 раза в день.

Арфазетин — официальный сбор для лечения сахарного диабета. Состав сбора: побеги черники — 20 г, створки фасоли — 20 г, корни аралии маньчжурской — 10 г, хвощ полевой — 15 г, плоды шиповника — 15 г, трава зверобоя — 10 г, цветы ромашки — 10 г. 10 г сбора насыпают в эмалированную посуду, заливают 2 стаканами (400 мл) горячей воды, нагревают в кипящей воде (на водяной бане) в течение 15 мин, охлаждают при комнатной температуре не менее 45 мин, процеживают, оставшееся сырье отжимают. Объем полученного настоя доводят до 400 мл кипяченой водой. Принимают настой за 30 мин до еды (лучше в теплом виде) по $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ стакана 2-3 раза в день в течение 20-30 дней. Через 2 недели курс повторяют. В году проводят 3-4 курса.

Топинамбур (земляная груша) — также обладает гипогликемизирующим эффектом.

Составы сборов лекарственных растений.

Сбор № 1

Лист черники	50 г	2 столовые ложки сбора заливают
Стручки фасоли	50 г	0.5 л крутого кипятка и выдержива-
Трава галеги	50 г	ют 30 мин, принимают по 1 стакану
Лист мяты	50 г	3-4 раза в день

Сбор № 2

Кора крушины	10 г	1 чайную ложку измельченного
Листья березы	10 г	сбора заливают 1 стаканом кипят-
Лист брусники	20 г	ка, настаивают 30 мин, принимают
Трава галеги	40 г	по 1 стакану 3 раза в день до еды

Сбор № 3

Лист толокнянки	25 г	1 чайную ложку сбора заливают 1
Корень валерианы	25 г	стаканом кипятка, настаивают 30
Трава галеги	25 г	мин, принимают по 1 стакану 3 раза
Лист черники	25 г	в день до еды

Сбор № 4

Трава галеги	25 г	Готовить и принимать как сбор № 3
Стручки фасоли	25 г	
Лист черники	25 г	
Корень одуванчика	25 г	
Лист крапивы	25 г	

Сбор № 5

Лист черники	50 г	Готовить и принимать как сбор № 3
Корень лопуха	50 г	

Сбор № 6

Лист черники	20 г	Готовить как сбор № 3, принимать
Корень одуванчика	20 г	по 1/2 стакана 3 раза в день до еды
Лист крапивы	20 г	
Трава спорыша	20 г	
Корень девясила	20 г	

Сбор № 7

Лист черники	50 г	Готовить как сбор № 3, принимать в
Лист крапивы	20 г	течение дня по 1 стакану до еды
Лист брусники	30 г	

Сбор № 8

Трава хвоща	26 г	Готовить как сбор № 3, принимать
Трава земляники	26 г	по 2 стакана в день до еды
Трава спорыша	25 г	
Трава козлятника	25 г	

6. Физиотерапевтическое лечение и иглоукалывание

В данном разделе описываются физиотерапевтические методики и иглоукалывание как виды немедикаментозного лечения, направленные на улучшение в ряде случаев функций инсулярного аппарата и усиление гипогликемизирующего эффекта инсулина, сульфаниламидов, бигуанидов.

6.1. Гипербарическая оксигенация крови (ГБО)

При сахарном диабете снижается кислородтранспортная функция крови, что в сочетании с инсулиновой недостаточностью приводит к гипоксии тканей. Ликвидация клеточной гипоксии способствует улучшению утилизации глюкозы тканями.

ГБО увеличивает содержание кислорода в плазме артериальной крови и диффузию его в ткани, что значительно уменьшает тканевую гипоксию. Гипогликемизирующий эффект ГБО обусловлен снижением активности симпатoadреналовой системы, восстановлением нормального газового состава крови, нормализацией КЩР, повышением чувствительности рецепторов к инсулину, активацией цикла трикарбоновых кислот и гликолиза.

Рекомендуется проведение 10-15 сеансов ГБО на курс лечения в режиме 2 атм с длительностью сеанса 40-60 мин. Сеансы ГБО проводят ежедневно.

ГБО особенно рекомендуется при декомпенсации сахарного диабета, что позволяет уменьшить дозу применяемого инсулина.

Кроме того, ГБО эффективна при диабетической ангиопатии нижних конечностей даже с явлениями гангрены, а также при диабетической полинейропатии.

6.2. Интрагастральная оксигенотерапия

Интрагастральная оксигенотерапия — употребление внутрь кислородной пены, что способствует улучшению обмена веществ, снижению массы тела при ее избытке, исчезновению диспептических явлений.

Механизм лечебного воздействия интрагастральной оксигенотерапии:

- пена растягивает желудок и дает ощущение сытости, что позволяет уменьшить количество принимаемой пищи и, следовательно, способствует нормализации массы тела;
- кислород, всасываясь из пищеварительного тракта, положительно влияет на окислительно-восстановительные процессы, уменьшает явления гипоксии.

Для приготовления кислородной пены используют настои и отвары из лекарственных растений, например, настой шиповника или отвар овса. К ним добавляют взбитый белок куриного яйца (на 2 л белок из 1 яйца). Готовую смесь вспенивают, пропуская через нее кислород при помощи аппарата "Здоровье". Кислородную пену больные принимают 2-3 раза в день за 1 ч до еды в объеме, вызывающем чувство насыщения. Курс лечения кислородной пеной — 3-6 месяцев под врачебным и лабораторным контролем.

Применение кислородной пены противопоказано при острых желудочно-кишечных кровотечениях, приступах панкреатита, спячной болезни, частых приступах стенокардии.

6.3. Электрофорез цинка хлорида на область проекции поджелудочной железы

При сахарном диабете отмечаются дефицит цинка в паренхиме поджелудочной железы, повышение его уровня в крови и усиленное выделение с мочой. Между тем роль цинка в процессах биосинтеза и секреции инсулина весьма существенна.

Электрофорез цинка хлорида на область проекции поджелудочной железы производится по методике З. И. Цюхно (1987).

2% раствор цинка хлорида вводят с положительного электрода, который накладывают на область левого подреберья и частично левой половины эпигастрия. Отрицательный электрод накладывают на левую подлопаточную область. Индифферентную прокладку смачивают водой. Сила тока устанавливается в зависимости от индивидуальной чувствительности и варьируется в пределах 8-15 мА. Продолжительность процедуры — 15 мин. Сеансы проводят ежедневно, курс лечения — от 5 до 15 процедур.

Противопоказания к назначению электрофореза: ИБС, ретинопатия II-III ст.

Метод наиболее эффективен у лиц в возрасте до 50 лет.

6.4. Синусоидальные модулированные токи на область поджелудочной железы

Синусоидальные модулированные токи (СМТ) на область поджелудочной железы улучшают в ней обменные процессы и кровоснабжение, оказывают трофическое действие и способствуют секреции инсулина.

Применяют СМТ (амплипульстерапию) на область поджелудочной железы (режим I, род работы IV, частота 50 Гц, глубина модуляции 100%). Курс лечения — 10-12 сеансов.

Можно применять также СМТ-электрофорез цинка на область поджелудочной железы. В этой методике сочетается положительное влияние обеих процедур.

6.5. СВЧ-терапия дециметрового диапазона

Воздействие на область проекции поджелудочной железы производится аппаратом "Волна-2", генерирующим электромагнитные колебания частотой 460 МГц и мощностью 40 Вт. Продолжительность процедуры — 10 мин. Курс лечения — 10 процедур.

СВЧ-терапия оказывает положительное трофическое влияние на поджелудочную железу, улучшает в ней кровоток, стимулирует продукцию инсулина.

6.6. Ультразвуковая стимуляция поджелудочной железы

Ультразвуковая стимуляция поджелудочной железы производится ежедневно с помощью головки УЗ-излучателя площадью 4 см² при экспозиции 5 мин, интенсивность УЗ — 0.4 Вт/см², режим работы генератора — непрерывный, контактная среда — вазелиновое масло. Курс лечения — 10 процедур.

Ультразвуковое воздействие на поджелудочную железу стимулирует продукцию инсулина.

6.7. Воздействие переменным магнитным полем

Переменное магнитное поле улучшает микроциркуляцию и стимулирует регенерацию поджелудочной железы, секрецию инсулина.

Переменное магнитное поле на поджелудочную железу в течение первых 15 мин снижает гликемию на 15-30% по сравнению с исходной, затем содержание глюкозы в крови стабилизируется. Процедура выполняется с помощью аппаратов "Полус-1", "Полус-2", "Олимп". Используется переменное магнитное поле синусоидальной формы частотой 50 Гц с величиной магнитной индукции 18 мТл. Продолжительность процедуры — 10 мин, курс лечения — 10 процедур, через день или ежедневно.

6.8. Иглокалывание и другие методы воздействия на БАТ

Иглокалывание или иглорефлексотерапия заключается во введении специальных игл в БАТ. Используют обычно второй вариант тормозного метода с длительностью сеанса до 40 мин. Назначают 2-3 курса лечения по 10 сеансов каждый. Основные БАТ, используемые для лечения сахарного диабета: пи-шу, тай-бай, ле-цюэ, чи-цзе.

В результате иглоукалывания отмечается улучшение общего состояния больных, уменьшается содержание глюкозы в крови и моче, что приводит к снижению дозы инсулина.

Наиболее целесообразно применение иглоукалывания при лечении легких форм сахарного диабета.

Иглоукалывание применяется также в комплексном лечении нейропатий при сахарном диабете.

Кроме классической иглорефлексотерапии используют и другие методики воздействия на БАТ при сахарном диабете: электро- и лазерную акупунктуру, точечный массаж, воздействие постоянным магнитным полем, микроволнами с частотой биополя человека (микроволновая резонансная терапия).

Лазерная акупунктура в настоящее время используется широко, так как характеризуется быстротой выполнения, безболезненностью, асептичностью.

Продолжительность воздействия на БАТ лазерным излучением составляет 10 с. В течение одного сеанса облучают 10-12 точек. Курс лечения — 10-12 сеансов.

Воздействие на БАТ с помощью постоянного магнитного поля проводится в течение 5-20 с на каждую точку. Курс лечения состоит из 15-18 ежедневных сеансов. Используются точки ле-цюэ, сань-цзянь, тай-бай, гунь-сунь, тай-си, чжао-хай. Лечение позволяет снизить дозу инсулина на 10-16 ЕД, улучшает показатели липидного обмена, микроциркуляцию и трофику нижних конечностей.

Можно воздействовать также на БАТ с помощью точечного массажа, а также методом шиацу — японской терапии надавливанием пальцами. При этом используются точки, расположенные в межлопаточной области. В положении лежа на животе проводят пальцевой массаж десяти позвонков, расположенных ниже седьмого шейного. Особое внимание уделяется точкам, находящимся на уровне десятого позвонка.

На эпигастральную точку воздействуют ладонями, надавливая глубоко, но осторожно. Воздействие на точки по системе шиацу проводят подушечками пальцев, жестко, но не вызывая неприятных ощущений, по направлению книзу, строго перпендикулярно поверхности кожи. Надавливание на точку продолжается 5-7 с.

7. Эфферентные методы терапии и ультрафиолетовое облучение крови, иммуностропная терапия

Из эфферентных методов терапии наибольшее распространение при сахарном диабете получили гемосорбция, энтеросорбция и плазмаферез.

7.1. Гемосорбция

Гемосорбция наиболее часто применяется в комплексной терапии сахарного диабета, осложненного диабетической нефропатией. Продолжительность сеанса — 60-90 мин, общий объем перфузии — от 5 до 10 л. Проведение гемосорбции позволяет уменьшить потребность в инсулине, улучшить показатели углеводного обмена, увеличить клубочковую фильтрацию на 28%.

7.2. Энтеросорбция

Энтеросорбция — прием сорбентов внутрь, в комплексной терапии сахарного диабета оказывает весьма благоприятное действие. У 50% больных удается снизить дозу инсулина и пероральных глюкозоснижающих средств.

Кроме того, лечение энтеросорбентами способствует уменьшению кетоацидоза, значительному улучшению показателей липидного обмена (уменьшается содержание в крови атерогенных пре-β- и β-липопротеинов, холестерина и повышается уровень α-липопротеинов).

После курса энтеросорбции значительно уменьшаются проявления диабетической полинейропатии.

Энтеросорбция проводится путем применения внутрь гемосорбентов марки СКН по 1 столовой ложке 3 раза в день за 1.5-2 ч до еды на протяжении 10 дней.

7.3. Плазмаферез

Плазмаферез — удаление плазмы больного и замена ее плазмозаменителями. Метод эффективен у многих больных сахарным диабетом в первые 6 месяцев лечения. Положительный эффект плазмафереза объясняется прежде всего иммуномодулирующим действием и удалением из организма больного антител к β-клеткам. Проводится плазмаферез 1 раз в неделю. За один сеанс удаляется около 1.5 л плазмы, которая заменяется 10% раствором альбумина (300-400 мл), полиглюкином (400 мл), свежесамороженной или нативной плазмой (400 мл), изотоническим раствором натрия хлорида. Курс лечения состоит из 2-6 сеансов.

После плазмафереза снижается потребность в инсулине, уменьшается суточная доза инсулина, значительно улучшается состояние иммунной системы и почек.

7.4. Иммуностропная терапия

Иммуностропная терапия сахарного диабета начала развиваться в последние годы. Разрабатываются методики применения препаратов, направленных на восстановление нарушенного иммунного ответа и угнетение аутоиммунных процессов.

Stiller (1984) рекомендует лечение *циклоспорин*ом в начальной суточной дозе 10 мг/кг с последующим поддержанием его концен-

трации в крови на уровне 150-200 нг/мл. Ремиссия сахарного диабета наблюдается в течение года у 40% больных при условии, если лечение циклоспорином начато не позднее 8 недель с момента клинической диагностики сахарного диабета.

По данным Behre (1988), ремиссия сахарного диабета при лечении циклоспорином в течении года наблюдается у 50% больных.

Положительное влияние циклоспорина на течение сахарного диабета объясняется способностью препарата подавлять аутоиммунные реакции, образование антител к β -клеткам островков Лангерганса.

Положительный эффект получен также при лечении сахарного диабета иммуноглобулином. Иммуноглобулин вводится внутривенно в дозе 400 мг/кг, проводится 5 инфузий через день с повторными курсами через 15 дней, 1 месяц, 6 месяцев. При этом наблюдается снижение потребности в инсулине, уменьшается суточная доза инсулина, одновременно повышается содержание С-пептида в крови, что говорит о повышении секреции инсулина β -клетками. Положительный эффект лечения иммуноглобулином объясняется теми же механизмами, что и при лечении циклоспорином.

7.5. Ультрафиолетовое облучение крови

Ультрафиолетовое облучение крови применяется в комплексной терапии сахарного диабета. При этом увеличивается количество рецепторов к инсулину, снижается тканевая и печеночная инсулинорезистентность, увеличивается активность ферментов гликолиза и пентозного цикла, улучшается утилизация глюкозы тканями. Кроме того, ультрафиолетовое облучение крови оказывает выраженное иммуномодулирующее влияние.

8. Нормализация обмена липидов, белков, витаминов, микроэлементов

8.1. Нормализация обмена липидов

При сахарном диабете очень часто нарушается обмен липидов, что проявляется в повышении уровня холестерина и атерогенных липопротеинов, а также триглицеридов в крови больных.

В целях нормализации нарушений липидного обмена рекомендуются следующие мероприятия.

8.1.1. Диетотерапия дислипидемий

Больные с избыточной массой тела должны придерживаться гипокалорийной диеты. Уменьшение калорийности диеты достига-

ется прежде всего за счет ограничения жиров, особенно насыщенных.

Гипокалорийная диета должна сочетаться с увеличением объема физических нагрузок, разумеется, с учетом сопутствующих заболеваний и особенностей сахарного диабета, которые могут значительно ограничить физическую активность больного.

Одновременно гипокалорийная диета должна иметь гиполлипидемическую направленность.

Основные принципы гиполлипидемической диеты разработаны Американской ассоциацией сердца и представлены в таблицах.

Лицам с умеренной гиперхолестеринемией, а также всем больным сахарным диабетом, особенно ИНСД, рекомендуется придерживаться гиполлипидемической диеты № 1 (табл. 31).

Табл. 31. Гиполлипидемическая диета № 1

Параметры	Ограничения
Жир в диете — менее 30% общей калорийности Соотношение НЖК:МНЖК:ПНЖК — 1:1:1 Холестерин в диете — менее 300 мг/день	
Белковые продукты	- потребление мяса не более 200 г в день, исключая с жировыми прослойками и потроха; - допустимы только постные сорта телятины, говядины, свинины или молодой баранины; - предпочтительно потребление рыбы и домашней птицы (курятина, индюшатины), причем без кожи; - допустимо потребление лососевых и других сортов жирной рыбы, но не рыбьей икры
Жировые продукты	- потребление яиц до двух в неделю, включая и те, что используются для приготовления блюд; - потреблять молоко 1% жирности, избегая цельного; - йогурт, сыр и творог с пониженным содержанием жира; - исключаются "твердые" жиры (сливочное масло), плавленые сырки, кокосовое, пальмовое масло, шоколад; - используются только растительные масла, оливковое масло или мягкие маргарины
Углеводные продукты	- хлеб, продукты из злаков, картофеля, риса и сдобного теста, приготовленные без яичных желтков; - избегать потребления кондитерских изделий, в приготовлении которых используются твердые жиры и желтки, и обильных десертов

Примечание: НЖК, МНЖК и ПНЖК — насыщенные, моновенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты.

Если эффект этой диеты невелик, назначается гиполипидемическая диета № 2 (табл. 32).

При отсутствии эффекта от диеты № 2 и очень выраженной гиперхолестеринемии назначается гиполипидемическая диета № 3 (табл. 33). Умеренной, средней и тяжелой формам гиперхолестеринемии соответствуют концентрации сывороточного холестерина (по Гранди): 5.2-6.5, 6.5-7.8 и более 7.8 ммоль/л.

Табл. 32. Гиполипидемическая диета № 2

Параметры	Ограничения
Жир в диете — 25% общей калорийности Соотношение НЖК:МНЖК:ПНЖК — 1:1:1 Холестерин в диете — менее 250 мг/день	
Белковые продукты	- потребление мяса не более 150 г в день, исключая с жировыми прослойками и потроха; - допустимы только постные сорта мяса, включая из птицы только курятину и индюшатину без кожи
Жировые продукты	- исключается яичный желток; - потреблять молоко 0.5% жирности, избегая цельного; - исключаются кокосовые орехи и сливки; - остальные ограничения по жирам, как в диете № 1
Углеводные продукты	- допустимы все фрукты и овощи, кроме указанных выше жировых продуктов; - ограничивается богатая крахмалом пища для предотвращения прибавки массы тела; - остальные ограничения по углеводам, как в диете № 1

Табл. 33. Гиполипидемическая диета № 3

Параметры	Ограничения
Жир в диете — менее 20% общей калорийности Соотношение НЖК:МНЖК:ПНЖК — 1:1:1 Холестерин в диете — менее 150 мг/день	
Белковые продукты	- потребление мяса не более 85 г в день, исключая с жировыми прослойками, заменяя рыбой или мясом домашней птицы без кожи
Жировые продукты	- потреблять снятое молоко, а йогурт и сыр с содержанием жира 1%; - использовать только растительные масла, оливковое масло или мягкие маргарины в небольшом количестве; - остальные ограничения по жирам, как в диете № 2
Углеводные продукты	- ограничения, как в диете № 2

8.1.2. Применение жира морских рыб

В качестве лечебного продукта питания, имеющего значение в профилактике и лечении атеросклероза, в том числе и при сахарном диабете, рекомендуется применение жира морских рыб. Действующим началом этого жира являются длинноцепочечные ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты — эйкозопентаеновая и докозгексаеновая. В отличие от “рыбьего” жира, получаемого из печени рыб, жир морских рыб для лечения гиперлипидемии получают из тушек рыб. По лечебному эффекту эти два вида жира различны и не заменяют друг друга.

Механизм антиатеросклеротического действия жира морских рыб:

- ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты снижают уровень триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (пре- β -ЛП), но вместе с тем не всегда оказывают четкое положительное влияние на холестерин ЛПНП и холестерин ЛПВП;
- эйкозопентаеновая кислота ингибирует циклоксигеназный путь обмена арахидоновой кислоты, в результате снижается продукция простагландина тромбоксана, способствующего агрегации тромбоцитов, и усиливается синтез простагландина простациклина, оказывающего сосудорасширяющее и антиагрегантное действие; в итоге снижается агрегация тромбоцитов, уменьшается сосудосуживающее действие катехоламинов и ангиотензина;
- повышается активность эндотелиального расслабляющего фактора, что также приводит к понижению агрегации тромбоцитов и вазодилатационному эффекту;
- ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты включаются в состав фосфолипидов мембран и нормализуют сосудистую проницаемость.

А. В. Древал (1994) указывает, что назначение жира морских рыб больным ИЗСД по 15-20 г в день в течение 6 недель сопровождается повышением уровня холестерина ЛПНП (вследствие усиленного превращения холестерина ЛПОНП в холестерин ЛПНП), увеличением уровня холестерина ЛПВП, снижением уровней холестерина ЛПОНП и триглицеридов, продукции тромбоксана тромбоцитами, снижением АД, нормализацией сосудистой проницаемости у больных диабетической нефропатией с альбуминурией. Наряду с этим может повышаться апопротеин В (что положительно коррелирует с частотой развития ИБС), увеличиваться продукция глюкозы печенью и снижаться утилизация глюкозы тканями.

Наибольший гипополипидемический эффект жира морских рыб наблюдается при сочетании ИНСД и гиперлипидемии любого генеза.

При ИНСД применение жира морских рыб показано при первичной и вторичной гиперлипидотеинемии, в остальных случаях ИНСД от этого вида лечения следует воздержаться во избежание вышеуказанных неблагоприятных эффектов.

У больных ИЗСД лечение жиром морских рыб также сопровождается значительными положительными эффектами, в том числе гипополипидемическим (снижением уровня атерогенных пре- β -ЛП и триглицеридов и повышением уровня антиатерогенных α -ЛП в крови), и это лечение особенно целесообразно при диабетической нефропатии (в связи с антиагрегантным, гипотензивным и ангиопротекторным эффектами).

Выпускается препарат *эйконол* в капсулах, который содержит жир морских рыб, а также производятся консервы с добавлением жира морских рыб. Эйконал наряду с полиненасыщенными жирными кислотами содержит витамины А, Е, D и назначается внутрь по 2 капсулы 4 раза в день. В этой дозе содержится 2.13 г названных кислот. Лечение продолжается не менее 1 месяца, оно способствует снижению инсулинозависимости и инсулинорезистентности, уровня атерогенных липопротеинов в крови, агрегации тромбоцитов (С. Б. Маличенко с соавт., 1995).

8.1.3. Лекарственная терапия гиперлипидотеинемий

К лекарственной терапии гиперлипидотеинемий при сахарном диабете следует прибегать тогда, когда диетотерапия оказывается неэффективной.

Применяются следующие группы гипополипидемических средств.

Производные фибриновой кислоты (фибраты)

Механизм гипополипидемического действия фибратов:

- уменьшают содержание в крови ЛПОНП (пре- β -ЛП), снижая синтез ЛПОНП в печени и стимулируя активность липопротеиновой липазы, которая расщепляет ЛПОНП;
- уменьшают содержание триглицеридов в крови;
- снижают активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы, что ведет к снижению синтеза холестерина и уменьшению его содержания в крови.

У больных сахарным диабетом эти препараты, кроме того, способствуют улучшению показателей углеводного обмена и снижают содержание фибриногена в крови, что уменьшает опасность развития тромбозов.

Наиболее часто применяются следующие фибраты.

Гемфиброзил — назначается по 450-600 мг 2 раза в день за 30 мин до еды преимущественно при ИБ типе гиперлипидотеинемии.

Безафибрат (безамидин) — назначается по 200 мг 3 раза в день после еды. Препарат снижает содержание в крови пре- β -ЛП и β -ЛП, повышает уровень α -ЛП и может применяться при гиперлипидотеинемии IIA, IIB, III и IV типов.

Безалипмоно — препарат безафибрата продленного действия, эффективен в суточной дозе 400 мг.

Ципрофибрат — применяется в суточной дозе 100-200 мг.

Фенофибрат — назначается по 100 мг 3 раза в день.

Фибраты не рекомендуются при поражениях печени и почек, особенно при нарушении их функциональной способности.

Средства, связывающие желчные кислоты (секвестранты желчных кислот)

Препараты этой группы являются анионообменными смолами, они связывают в кишечнике желчные кислоты и разрывают их энтеропеченочную циркуляцию, вследствие чего стимулируется синтез желчных кислот из холестерина, повышается экспрессия печеночных рецепторов ЛПНП и ускоряется катаболизм ЛПНП плазмы.

Под влиянием секвестрантов желчных кислот снижается содержание холестерина и ЛПНП (β -ЛП) в крови, и они наиболее эффективны при IIA типе гиперлипидотеинемии. Так как эти препараты не всасываются из кишечника, они не оказывают системных побочных действий, однако иногда возможны диспептические явления и запоры.

Холестирамин — применяется в виде порошка, который перед употреблением растворяют в воде или соках. Назначают холестирамин по 8-12 г в день, обычно в 2-3 приема.

Колестипол — назначается по 10 г 2 раза в день. Применяется так же, как холестирамин.

Гипохолестеринемический эффект секвестрантов желчных кислот проявляется обычно через 1 месяц лечения.

Следует помнить, что у больных сахарным диабетом препараты этой группы могут повышать уровень триглицеридов плазмы. Это действие особенно выражено у больных ИНСД, у которых основной механизм гиперлипидотеинемии связан с повышенной продукцией печенью ЛПОНП (пре- β -ЛП). Кроме того, секвестранты желчных кислот могут связывать в кишечнике таблетированные глюкозоснижающие средства и снижать их эффективность при ИНСД.

В связи с вышеизложенным секвестранты желчных кислот должны назначаться только больным сахарным диабетом с изоли-

рованной гиперхолестеринемией и нормальным уровнем триглицеридов в крови. При одновременном повышении содержания триглицеридов в крови секвестранты желчных кислот следует сочетать с фибратами.

Никотиновая кислота и ее производные

Никотиновая кислота — один из наиболее активных гиполипидемических препаратов.

Механизм действия никотиновой кислоты:

- подавляет высвобождение из жировой ткани свободных жирных кислот, лишая печень субстрата для синтеза триглицеридов, в результате снижается продукция печенью ЛПОНП (пре-β-ЛП), содержание которых в крови соответственно снижается;
- снижает содержание ЛПНП (β-ЛП) в крови;
- снижает содержание в крови разновидности липопротеинов низкой плотности — липопротеина(α); известно, что повышенный уровень липопротеина(α) в крови коррелирует с риском развития ИБС;
- повышает содержание антиатерогенного α-ЛП в крови;
- активирует фибринолиз.

Оптимальные дозировки никотиновой кислоты при хорошей переносимости могут снизить уровень холестерина ЛПНП на 40% с одновременным увеличением холестерина ЛПВП на 20%. Однако гиполипидемический эффект никотиновой кислоты проявляется только при применении ее в дозах 3–4 г в сутки (допускается суточная доза 6 г). Никотиновая кислота назначается в следующих суточных дозах (в три приема в течение дня): первая неделя — 300 мг, вторая — 600 мг, третья — 1200 мг, четвертая — 3000 мг.

Такие дозы нередко сопровождаются выраженным покраснением лица, зудом кожи, диспептическими явлениями. Возможны нарушение функции печени, повышение уровня мочевой кислоты и зобогенный эффект при лечении никотиновой кислотой.

Для уменьшения покраснения и чувства жара можно до приема никотиновой кислоты принять аспирин, который устраняет эти явления через простагландиновый механизм. Приблизительно через 1 месяц после начала лечения никотиновой кислотой эти реакции исчезают.

Следует учитывать, что назначение никотиновой кислоты больным ИНСД может привести к ухудшению углеводного обмена, так как она тормозит остаточную секрецию инсулина. Поэтому никотиновую кислоту следует применять только у больных с абсолютной инсулиновой недостаточностью, т.е. при ИЗСД, а также

при ИНСД, когда произошло полное истощение эндогенного инсулинового резерва.

В последние годы получено производное никотиновой кислоты — *аципимокс*, которое не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен и может применяться для лечения гиперлиппротеинемии как при ИЗСД, так и при ИНСД в суточной дозе 750–1200 мг.

Статины

Статины (вастатины) специфически конкурентно ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу, которая является ключевым ферментом, лимитирующим скорость синтеза холестерина.

Снижение скорости синтеза холестерина ведет к увеличению экспрессии рецепторов ЛПНП, что увеличивает катаболизм ЛПНП в печени. В результате в крови снижается содержание атерогенных ЛПНП и холестерина, кроме того, повышается уровень антиатерогенных α-ЛП, снижается содержание триглицеридов.

Препараты этой группы высокоэффективны при сахарном диабете, особенно ИНСД. Ингибиторы редуктазы выделяются только печенью, поэтому могут применяться даже при нарушении функции почек, в то время как фибраты экскретируются почками и их использование нецелесообразно при почечной недостаточности.

Ловастатин — назначается в суточной дозе 20–80 мг за один или два приема.

Симвастатин — назначается в суточной дозе 10–40 мг. Принимается 1 раз в день вечером, чтобы подавить ночное увеличение активности ГМГ-КоА-редуктазы.

Правастатин — назначается в дозе 20 мг 1 раз в день перед сном.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы показаны преимущественно при гиперлиппротеинемии IIА и IIБ типов. Препараты этой группы хорошо переносятся, иногда возможны нарушения функции печени и миопатия.

Пробукол

Механизм гиполипидемического действия пробукола (фенбутола):

- повышает элиминацию печенью ЛПНП, не влияя на рецепторы ЛПНП, одновременно понижает содержание холестерина в крови; на уровень триглицеридов в крови существенного влияния не оказывает;
- способствует выведению холестерина из тканей;
- обладает антиоксидантной активностью.

Пробукол назначается по 500 мг 2 раза в день во время еды преимущественно при IIА типе гиперлиппротеинемии. Полно-

стью влияние пробуккола на обмен липопротеинов проявляется не ранее чем через 2 месяца лечения.

При лечении пробуколом возможны диспептические явления и удлинение интервала QT электрокардиограммы. Последнее предрасполагает к появлению желудочковых аритмий.

Положительное влияние на обмен липопротеинов может оказать длительное лечение (в течение 2-3 месяцев) *эссенциале* (препарат содержит эссенциальные фосфолипиды, витамины E, B₁, B₂, B₆, B₁₂, никотинамид) по 2 капсулы 3 раза в день и *липоевой кислоты* по 0.025 г 3 раза в день в течение 2 месяцев.

8.2. Нормализация белкового обмена

Для нормализации белкового обмена применяются анаболические средства, стимулирующие синтез белка.

Ретаболил — назначается внутримышечно по 1 мл 1 раз в 2 недели, курс лечения — 3-4 инъекции.

Метандростенолон — назначается внутрь по 0.005 г 3 раза в день в течение 1-2 месяцев.

Анаболические средства рекомендуется назначать больным ИЗСД с выраженным снижением массы тела.

Целесообразно также внутривенное капельное вливание аминокислот (альвезин, неоальвезин, полиамин), которые способствуют синтезу белка в тканях. Обычно препараты аминокислот вводятся внутривенно капельно по 400 мл 1 раз в день. Курс лечения — 6-8 вливаний с интервалами 2-3 дня. Рекомендуется лечение *рибоксином* по 0.4 г 3 раза в день в течение 1-2 месяцев.

8.3. Нормализация обмена витаминов и микроэлементов

При сахарном диабете, особенно инсулинзависимом, возможно развитие дисбаланса витаминов и микроэлементов. С целью нормализации обмена витаминов и микроэлементов наиболее целесообразно применение сбалансированных поливитаминных комплексов, содержащих также микроэлементы: *олиговит*, *дуовит*, *супрадин*, *фортевит* и др. Обычно их назначают в дозе 1-2 капсулы или таблетки в день в течение 1-2 месяцев.

Большое внимание уделяется *витамины B₆* и его коферментной форме — *пиридоксальфосфату*. Известно, что при дефиците витамина B₆ и пиридоксальфосфата в организме нарушается обмен триптофана, происходит накопление ксантуреновой кислоты, которая присоединяется к инсулину. Образующийся комплекс ксантуреновой кислоты с инсулином снижает активность последнего, что ведет к развитию сахарного диабета. Поэтому целесообразно назначение при сахарном диабете пиридоксальфосфата внутрь по 0.04 г 3-4 раза в день в течение 1-2 месяцев.

С целью нормализации всех видов обмена веществ широко применяется лечение *коферментами*, особенно при развитии диабетических ангиопатий и нейропатий.

9. Лечение ангиопатий, нейропатий, нарушений половой функции

Диабетические ангиопатии — генерализованное поражение сосудов при сахарном диабете, распространяющееся как на мелкие сосуды (микроангиопатия), так и на средние и крупные (макроангиопатия).

Диабетическая макроангиопатия — это атеросклероз артерий крупного и среднего калибра, развивающийся у больных сахарным диабетом.

Диабетическая микроангиопатия — это специфическое для сахарного диабета распространенное поражение мелких сосудов (капилляров, артериол, венул).

9.1. Лечение диабетических микроангиопатий

Основные принципы лечения диабетических микроангиопатий следующие.

9.1.1. Компенсация сахарного диабета

Тщательная компенсация сахарного диабета, нормализация углеводного, белкового, липидного обменов, ликвидация поливитаминной недостаточности предупреждают прогрессирование микроангиопатий и уменьшают их выраженность.

9.1.2. Курсовое лечение коферментами

Кокарбоксилаза (кофермент витамина B₁) — вводится внутримышечно по 50-100 мг 1 раз в день в течение 20 дней.

Пиридоксальфосфат (кофермент витамина B₆) — выпускается в таблетках по 0.02 г, назначается по 1-2 таблетки 3 раза в день в течение 1-2 месяцев.

Рибофлавин-мононуклеотид (кофермент витамина B₂) — применяется внутримышечно или подкожно по 1 мл 1% раствора 1 раз в день в течение 20 дней.

Флавинат (кофермент, образующийся из рибофлавина) — применяется внутримышечно по 0.002 г 1-3 раза в день в течение 15-20 дней.

Лечение коферментами способствует нормализации всех видов обмена при сахарном диабете.

9.1.3. Применение ангиопротекторов

Ангиопротекторы — группа лекарственных средств, улучшающих состояние сосудистой стенки и снижающих ее патологическую проницаемость.

Ангинин (продектин, пармидин) — выпускается в таблетках по 0.25 г. Препарат снижает повышенную проницаемость сосудов, оказывая ингибирующее влияние на брадикинин, уменьшает ин-

фильтрацию в сосудистую стенку атерогенных пре-β- и β-липопротеинов, снижает агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию, способствует рассасыванию кровоизлияний, уменьшает трофические нарушения и проявления нефроангиосклероза. Назначается по 0.25-0.5 г 3 раза в день в течение 2-5 и более месяцев.

Дицинон (этамсилат) — выпускается в таблетках по 0.25 г и в ампулах по 2 мл 12.5% раствора. Препарат значительно повышает устойчивость капилляров, улучшает микроциркуляцию, вызывает гемостатический эффект, в то же время не повышает коагуляцию крови. Дицинон применяется преимущественно при диабетических ретинопатиях с кровоизлияниями, назначается внутрь по 0.25 г 3 раза в день в течение 2-3 недель.

Внутримышечно дицинон вводят по 2 мл 1-2 раза в день, курс лечения составляет 20-50 инъекций. Можно также применять препарат подкожно или ретробульбарно по 1 мл.

При внутривенном введении гемостатический эффект наступает через 7-15 мин, максимальное действие проявляется через 1-2 ч, длительность действия препарата — 4-6 ч.

Доксиум (кальция добесилат) — выпускается в таблетках по 0.25 г. Уменьшает проницаемость капилляров и агрегацию тромбоцитов, обладает антигеморрагическим и антиэкссудативным действием. Препарат особенно эффективен при диабетической ретинопатии. Назначается доксиум внутрь по 0.25 г 3-4 раза в день, курс лечения продолжается 4-6 месяцев. Лечение курсами можно проводить в течение 5-6 лет.

Доксилек — выпускается в капсулах, в 1 капсуле содержится 500 мг кальция добесилата моногидрата. Назначается препарат по 1-2 капсулы 2-3 раза в день после еды в течение нескольких месяцев.

Эмоксипин — выпускается в ампулах по 1 мл в виде 1% раствора. Наряду с ангиопротекторным и антикоагулянтным действием обладает также способностью подавлять перекисное окисление липидов (антиоксидантное действие).

Эмоксипин способствует рассасыванию кровоизлияний и применяется преимущественно при диабетических ретинопатиях.

Препарат вводится ретробульбарно по 0.5 мл ежедневно в течение 10-15 дней, субконъюнктивально и парабульбарно по 0.2-0.5 мл 1 раз в день или через день в течение 10-30 дней. Лечение повторяют 2-3 раза в год.

При лечении диабетической ретинопатии методом лазерной коагуляции эмоксипин вводят в дозе 0.5 мл ретробульбарно за сутки и за 1 ч до коагуляции, а затем 1 раз в день в той же дозе в течение 2-10 дней.

Эндотелон — содержит димер процианидола, наиболее активного вещества из группы бифлавоноидов, уменьшает проницаемость и укрепляет стенку капилляров, взаимодействуя с коллагеном

и мукополисахаридами. Выпускается в таблетках по 50 мг. Назначается по 1 таблетке 2 раза в день.

Компламин (ксантинола никотинат, теоникол) — выпускается в таблетках по 0.15 г и в ампулах по 2 мл 5% раствора.

Препарат улучшает микроциркуляцию, снабжение тканей кислородом, уменьшает проницаемость капилляров, повышает фибринолитическую активность крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, обладает антиатерогенным действием.

Компламин состоит из двух компонентов: ксантинового основания и антиагреганта (пиридин-3-карбоксилиновой кислоты). Препарат назначается внутрь по 0.15 г 3-4 раза в день в течение месяца и дольше.

Диваскан (ипразохром) — антагонист серотонина и ингибитор синтеза простагландинов группы E. Нормализует сосудистую проницаемость и обладает антиагрегантным действием. Назначается внутрь по 2.5 мг 3 раза в день в течение 1-3 месяцев.

9.1.4. Лечение антиагрегантами

Антиагреганты уменьшают агрегацию тромбоцитов и образование микротромбов в системе микроциркуляции, значительно улучшая ее функциональное состояние.

Гепарин — наряду с антикоагулянтными обладает и антиагрегантными свойствами, вводится под кожу живота по 5000 ЕД 4 раза в день в течение 2-3 недель с постепенным снижением дозы (применяется преимущественно при диабетических ретинопатиях, тромбозе сосудов сетчатки).

Трентал (пентоксифиллин) — выпускается в таблетках по 0.1 и 0.3 г и в ампулах по 100 и 300 мг. Применяется по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1 месяца, затем по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1-2 месяцев. После приема трентала возможны гиперемия лица, чувство жара.

Курантил (дипиридамол) — выпускается в таблетках по 0.025 г, назначается по 1-2 таблетки 3 раза в день в течение 1-2 месяцев.

Ацетилсалициловая кислота — в качестве антиагрегантного средства применяется в суточной дозе 0.16-0.3 г. Предпочтение отдается микрокристаллизированным препаратам ацетилсалициловой кислоты — *микрестину* и др. Микрестин назначается по 0.1 г 3 раза в день. Микрокристаллизованные препараты ацетилсалициловой кислоты реже вызывают гастропатию и диспептические явления.

Тиклопидин (тиклид) — выпускается в таблетках по 0.2 г, назначается по 1 таблетке 1-2 раза в день в течение 3-4 недель.

Реополиглюкин — 10% раствор низкомолекулярного декстрана в изотоническом растворе натрия хлорида, вводится внутривенно капельно по 400 мл 2-3 раза в неделю. Курс лечения — 6-8 внутривенных вливаний.

9.1.5. Применение антисорбитоловых средств

Для лечения диабетической нейропатии и ангиопатий применяются ингибиторы альдозоредуктазы, влияющие на нормализацию полиолового обмена глюкозы — *алрестатин, сорбинал, изодибут*.

Под влиянием лечения изодибутом улучшается и даже нормализуется проводимость как по чувствительным, так и по двигательным нервам, уменьшаются клинические проявления диабетической полинейропатии (М. И. Балаболкин, 1994). Назначается изодибут в таблетках по 0.5 г 3 раза в день.

Уменьшению активности полиолового шунта способствует также лечение *никотинамидом*. Кроме того, никотинамид способствует регенерации островков Лангерганса.

9.1.6. Подавление активности перекисного окисления липидов

При сахарном диабете активируется перекисное окисление липидов, происходит избыточное образование свободных радикалов, что способствует повреждению и гибели клеток, развитию ангио- и нейропатий.

Лечение антиоксидантными средствами способствует улучшению показателей метаболизма липидов, значительному снижению перекисного окисления.

Ш. А. Ержакова и М. И. Балаболкин (1994) рекомендуют проводить комплексную антиоксидантную терапию, включающую *α-токоферол* (витамин Е) по 100 мг в сутки, *никотинамид* по 75 мг в сутки, *аскорбиновую кислоту* по 650 мг в сутки в течение 3 недель.

9.1.7. Повышение активности пируватдегидрогеназы

Установлено, что снижение активности пируватдегидрогеназы (ПДГ) и накопление пировиноградной кислоты в организме больного сахарным диабетом способствуют развитию микроангиопатий, нейропатий, активации перекисного окисления липидов (В. В. Остапова, 1984).

Для повышения активности ПДГ рекомендуется применять *дипромоний* (выпускается в таблетках по 0.02 г) по 1-2 таблетки 3-5 раз в день в течение 20-45 дней.

Механизм действия дипромония заключается в том, что он переводит неактивную фосфорилированную ПДГ в активную дефосфорилированную.

При снижении содержания пирувата в крови под влиянием лекарственных веществ, повышающих активность ПДГ, отмечается улучшение общего состояния больных, снижение гликемии, более стабильное течение сахарного диабета, уменьшение болей и онемения в ногах, улучшение моторики ЖКТ.

9.1.8. Уменьшение вазоспастических реакций

В целях уменьшения вазоспастических реакций применяются *никошпан* (по 1-2 таблетки 3 раза в день в течение 3-4 недель), *андекалин* (в таблетках по 0.005 г по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1 месяца или внутримышечно по 10-40 ЕД 1 раз в день в течение 2-4 недель; препарат является очищенным экстрактом поджелудочной железы, не содержащим инсулин), *ингибиторы АПФ* (см. "Лечение диабетической нефропатии")

9.1.9. Физиотерапевтическое лечение

Физиотерапевтическое лечение проводится дифференцированно в зависимости от локализации и выраженности ангио- и нейропатии (см. ниже).

9.2. Лечение диабетической ретинопатии

Программа лечения диабетической ретинопатии:

- тщательная компенсация сахарного диабета;
- нормализация метаболических нарушений;
- применение ангиопротекторов и антиагрегантов; определенными преимуществами обладает лечение препаратами эндотелом и тиклопидином;
- введение эмоксипина ретробульбарно или подконъюнктивально;
- введение подконъюнктивально антипротеолитических препаратов (трипсина) для рассасывания кровоизлияний; с этой же целью проводится трансорбитальный электрофорез лидазы;
- лечение гепарином подкожно или с помощью трансорбитального электрофореза при тромбозах сосудов сетчатки;
- проведение лазерной фотокоагуляции при избыточном образовании сосудов.

9.3. Лечение диабетической нефропатии

Программа лечения диабетической нефропатии:

- компенсация сахарного диабета и метаболических нарушений;
- лечение антиагрегантами и ангиопротекторами;
- при развитии ХПН — диета с ограничением белка и соли;
- мочегонная терапия (фуросемид, гипотиазид) при появлении отеков и артериальной гипертензии;
- гипотензивная терапия при развитии артериальной гипертензии (резерпин, бринедрин, кристепин, антагонисты кальция);

- лечение ингибиторами АПФ;
- комбинированная терапия диabetоном и инсулином у больных ИЗСД и диабетической нефропатией I стадии (Е. П. Каширина, 1990); это лечение не только предотвращает прогрессирование микроангиопатии, но и способствует улучшению функционального состояния почек;
- при развитии ХПН проводится лечение так, как это изложено в гл. "Лечение хронической почечной недостаточности".

Важную роль в развитии и прогрессировании диабетической нефропатии играют гемодинамические нарушения — внутриклубочковая и системная гипертензия. Ингибиторы АПФ обладают не только антигипертензивной активностью, но и способностью нормализовать внутриклубочковую гемодинамику, тем самым оказывая нефропротективное действие (Anderson et al., 1985).

М. В. Шестакова с соавт. (1995) установили, что назначение ингибитора АПФ *рениитека* (эналаприла) показано всем больным с начинающейся (микроальбуминурия) и выраженной диабетической нефропатией (протеинурия). Суточная доза препарата колеблется от 5 мг у больных с нормальным АД до 10-25 мг у больных с артериальной гипертензией. Уже через 1 месяц и особенно через 6 месяцев обнаруживается существенное снижение альбуминурии.

Доказан антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ у больных с нормальным АД в дозах, не вызывающих артериальную гипотензию. У больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией антипротеинурический эффект коррелирует со степенью снижения системного АД.

После отмены ингибиторов АПФ антипротеинурический эффект сохраняется от нескольких недель до 6 месяцев в зависимости от стадии поражения почек и выраженности морфологических изменений почечной ткани. Чем меньше выражены склеротические изменения клубочков и раньше начато лечение, тем больше вероятность обратного развития начальных изменений и длительного сохранения антипротеинурического эффекта после отмены препарата.

Рано начатое лечение (на стадии микроальбуминурии — т.е. экскреции альбумина с мочой не более 300 мг в сутки) позволяет проводить терапию ингибиторами АПФ курсами (в течение 6 месяцев в году) под контролем экскреции альбумина с мочой не реже 1 раза в 2 месяца.

Если лечение больного с диабетической нефропатией начато впервые на стадии протеинурии, то его следует проводить постоянно или более частыми курсами.

У больных сахарным диабетом без диабетической нефропатии (экскреция альбумина с мочой не более 30 мг в сутки) с сохраненным функциональным почечным резервом (т.е. способностью почек увеличить скорость клубочковой фильтрации не более чем

на 5% в ответ на белковую нагрузку) лечение ингибиторами АПФ нецелесообразно. У этих больных отсутствует риск развития диабетической нефропатии в ближайшее время, а лечение ингибиторами АПФ вызывает развитие гиперфльтрации и ухудшает функциональное состояние почек.

В настоящее время ингибиторы АПФ считаются средствами выбора в лечении диабетической нефропатии, а также средствами профилактики и торможения ХПН (О. М. Елисеев, 1995).

9.4. Лечение диабетической ангиопатии нижних конечностей

Программа лечения диабетической ангиопатии нижних конечностей:

- тщательная компенсация сахарного диабета;
- лекарственная терапия гиперлипотеинемий;
- лечение ангиопротекторами и антиагрегантами;
- лечение никотиновой кислотой (она активизирует фибринолиз, обладает сосудорасширяющим действием); препарат вводится внутримышечно по 2 мл 1% раствора 1 раз в день в течение 20 дней;
- лечение андекалином (ангиотрофином);
- физиотерапевтическое лечение в целях улучшения микроциркуляции и трофики (магнитотерапия, СМТ, эндоваскулярное низкоинтенсивное лазерное облучение крови, локальная баротерапия в течение 4-6 ч ежедневно на протяжении 20 дней, применение скипидарных, йодобромных, сероводородных ванн);
- стимуляция трофических процессов в тканях нижних конечностей лечением солкосерилом — безбелковым экстрактом крови молодых телят; препарат вводится внутримышечно по 2 мл 1 раз в день в течение 20-30 дней;
- внутриартериальное введение смеси следующего состава: 100 мл 0.5% раствора новокаина, 1 мл 2.5% раствора никотиновой кислоты, 5000 ЕД гепарина; смесь вводится 1 раз в 3-5 дней, курс лечения — 7 инъекций.

9.5. Лечение диабетической нейропатии

Диабетическая нейропатия — поражение нервной системы у больных сахарным диабетом.

Программа лечения диабетической нейропатии:

- достижение полной компенсации сахарного диабета;

- интенсивная метаболическая терапия с широким использованием коферментов (пиридоксальфосфата, кокарбоксилазы, рибофлавин-мононуклеотида, липоевой кислоты). Липоевая кислота является коферментом, входящим в состав ферментной системы декарбоксилирования пировиноградной и других α -кетокислот. Под влиянием липоевой кислоты происходит более интенсивное окисление избытка пировиноградной и α -кетоглутаровой кислот и устраняется их раздражающее действие на нервные окончания. Оптимальной лекарственной формой липоевой кислоты является препарат *Liponsaure-ratiopharm 300* с содержанием в одной таблетке 300 мг вещества. Назначается по 1 таблетке 1-2 раза в день независимо от приема пищи в течение 1-2 месяцев;
- применение антиагрегантов и ангиопротекторов, что улучшает состояние *vasa nervorum* и способствует нормализации функционального состояния нервных волокон;
- лечение прозеринном по 0.01-0.015 г 2-3 раза в день в течение 15-30 дней для улучшения проводимости по нервным путям;
- уменьшение активности сорбитолового шунта с помощью ингибиторов альдозредуктазы (изодибут и др.), что способствует улучшению функции нервных стволов;
- широкое использование физиотерапевтических методов. Они обладают обезболивающим действием, улучшают функциональное состояние нервных окончаний, уменьшают ощущение парестезий, восстанавливают чувствительность.

Наиболее часто применяются следующие физиотерапевтические процедуры.

9.5.1. Электrolечение

При сахарном диабете снижено содержание свободных сульфгидрильных групп сыворотки крови. Дефицит сульфгидрильных групп патогномичен для диабетической полинейропатии. В целях их восполнения рекомендуется *электрофорез 5% раствора натрия тиосульфата* с отрицательного электрода при силе тока 10 мА продолжительностью 10 мин, курс лечения — 10 процедур. Аналогичное действие оказывает *электрофорез унитиола*.

При сочетании диабетических ангиопатий нижних конечностей с полинейропатией рекомендуется начать физиотерапию с курса *УВЧ* с использованием процедур длительностью 5-10 мин, дозировка — олиготермическая. Электроды устанавливают на стопах и икроножных мышцах или один электрод устанавливают на поясничной области, другой — на икроножных мышцах или стопах. *УВЧ* вызывает тепловой, болеутоляющий, противовоспалительный, гипотензивный, трофический эффекты. *УВЧ* хорошо сочетается с радоновыми ваннами.

Диадинамические (Бернара) токи (ДДТ) обладают выраженными анальгезирующими свойствами, положительно влияют на артериальный венозный кровоток, лимфоток. ДДТ назначают на область спинного мозга при выраженных трофических нарушениях. Процедуры выполняют с помощью аппаратов “СНИМ-1”, “Тонус-1”, “Тонус-2”, начинают со слабой интенсивности воздействия, постепенно увеличивая силу тока к концу процедуры и курса лечения. Общая продолжительность сеанса при одной локализации воздействия — 10-12 мин, при 2-3 локализациях — до 30 мин. Процедуры проводят ежедневно или через день, курс лечения — 10-12 процедур. ДДТ рекомендуется сочетать с лечебными ваннами (углекислыми, кислородными, йодобромными), массажем конечностей.

При болевом синдроме, обусловленном диабетическими ангиопатиями, полинейропатиями или их сочетанием, а также остеохондрозом позвоночника, показана *амплипульстерапия* (синусоидальные модулированные токи). Процедуры выполняют с помощью аппаратов “Амплипульс-3”, “Амплипульс-3Т”, “Амплипульс-4”. Лечение СМТ улучшает кровообращение тканей, оказывает болеутоляющее действие.

Показана также *индуктотермия*, она оказывает болеутоляющее, седативное, сосудорасширяющее, противовоспалительное действие. Длительность процедуры постепенно увеличивается с 10 до 20 мин, а иногда до 30 мин. Назначается индуктотермия ежедневно.

Широко применяется *электрофорез прозерина и никотиновой кислоты* по нижней методике Вермея: сила тока — от 5 до 15 мА, продолжительность — 15-20 мин, курс лечения — 10 процедур, процедуры выполняют через день, комбинируя с индуктотермией электродом-кабелем на нижние конечности, по 15 мин, сила тока — 150-160 мА, курс лечения — 10 сеансов.

Эффективна также *микроволновая терапия* (сантиметровые волны — “Луч-58”; дециметровые волны — “Волна-2”).

9.5.2. Теплолечение

Используются аппликации грязи, торфа, парафина, озокерита.

9.5.3. Бальнеотерапия

Рекомендуются серно-щелочные, углекисло-водородные, радоновые, сероводородно-йодобромные ванны, а также 2- и 4-камерные ванны (при нарушениях чувствительности — с прозеринном, дибазолом; при болях — с новокаином, натрия салицилатом). При пояснично-крестцовых радикулитах назначается душ Шарко.

9.5.4. Микроволновая резонансная терапия

В последние годы широкое распространение получил метод микроволновой резонансной терапии диабетической нейропатии. Он заключается в воздействии на организм человека (в том числе через БАТ) резонансным электромагнитным излучением крайне высокой частоты (КВЧ) при низком уровне мощности. Используется прибор "Порт-1", длительность воздействия — 3-5 мин, курс лечения — 5-7 процедур.

9.5.5. Массаж

Применяется массаж верхних и нижних конечностей, грудной клетки, позвоночника.

9.5.6. Иглорефлексотерапия

Иглорефлексотерапия с успехом используется при диабетической нейропатии нижних конечностей для снятия или уменьшения болевого синдрома, нормализации сосудистой реактивности.

В механизме обезболивающего действия иглорефлексотерапии имеет значение повышение продукции эндорфинов.

Обычно используют 3-4 точки по паравертебральным линиям в нижнегрудном отделе и 2-3 отдаленные точки.

В последние годы широко используется лазеропунктура с помощью аппарата АПЛ-1. Воздействуют на точки общего действия, сегментарные и регионарные.

Продолжительность воздействия на одну БАТ — 5-10 с. В течение одного сеанса облучают 10-12 точек, при последующих сеансах воздействуют на те же точки, что и накануне, или на другие, ранее не облучавшиеся. Курс лечения — 10-12 сеансов (С. Т. Зубкова, 1987).

9.6. Лечение диабетической автономной вегетативной нейропатии

Автономная вегетативная нейропатия вызывает нарушение двигательной и сенсорной функций различных органов и систем.

Выделяются следующие основные клинические формы автономной нейропатии:

- сердечно-сосудистая (проявляется в виде ортостатической гипотензии, тахикардии покоя, реже — кардиалгии);
- гастроэнтерологическая (проявляется атонией желудка, дискинезией пищевода, атонией желчного пузыря, энтеропатией, диареей, абдоминальным болевым синдромом);
- мочеполая (проявляется атонией мочевого пузыря, ретроградной эякуляцией, импотенцией).

В некоторых случаях автономная нейропатия проявляется нарушением функции зрачка, бессимптомной гипогликемией (нейропатия мозгового слоя надпочечников), нарушением термо-

регуляции, прогрессирующим истощением (диабетическая кахексия).

При лечении автономной вегетативной нейропатии необходимы тщательная компенсация сахарного диабета и коррекция метаболических нарушений, а также использование специфических методов.

9.6.1. Лечение сердечно-сосудистой формы вегетативной нейропатии

При ортостатической гипотензии рекомендуется переходить из горизонтального в вертикальное положение медленно, особенно утром, после сна. Спать следует с приподнятым изголовьем, полезно бинтование ног эластичным бинтом.

Положительный эффект наблюдается при лечении периферическим дофаминергическим антагонистом *домперидон* в дозе 30 мг в сутки внутрь или 10 мг в сутки внутривенно (Lopes de Faria, 1988) или *регулоном* (амезина метилсульфатом) в таблетках по 10 мг по 1-2 таблетки 3 раза в день. В тяжелых случаях применяют *фторгидрокортисон* в дозах 0.1-0.4 мг в сутки.

При выраженной постоянной тахикардии возможно применение β -адреноблокаторов в индивидуальных дозах под тщательным контролем АД и гликемии.

9.6.2. Лечение гастроэнтерологической формы вегетативной нейропатии

При гастропатии применяют холиномиметики (*ацеклидин* — 1-2 мл 0.2% раствора подкожно 2-3 раза в день), ингибиторы холинэстеразы (*прозерин*), *метоклопрамид* (церукал), усиливающие тонус и двигательную активность гладкой мускулатуры желудка. Церукал обладает также противорвотным действием, он назначается внутрь по 10-20 мг за 30-60 мин до еды и на ночь, однако препарат часто вызывает сонливость.

При хроническом парезе желудка церукал часто не эффективен, в этом случае можно применить *домперидон* или *цизаприд* (см. гл. "Лечение нарушений моторной функции пищевода, желудка и кишечника").

Для стимуляции моторики желудка применяют также *эритромицин* по 250 мг внутрь или 200 мг внутривенно 3 раза в сутки.

При диабетической энтеропатии и диарее рекомендуется применение антидиарейных средств (см. в гл. "Лечение хронического энтерита"), наиболее часто применяются *лоперамид* (имодиум), *кальция карбонат*. Следует применять также препараты, улучшающие пищеварение в кишечнике, но не содержащие желчи (мезим-форте, трифермент, панкреатин и др.). Необходимо исключить дисбактериоз кишечника, в случае его выявления проводится соответствующая терапия (см. в гл. "Лечение хронического энтерита").

9.6.3. Лечение мочеполовой формы вегетативной нейропатии

При развитии атонии мочевого пузыря (нейрогенный мочевой пузырь) используется прозерин (по 1 мл 0.05% раствора подкожно 2-3 раза в день), ацеклидин (по 1-2 мл 0.2% раствора подкожно 2-3 раза в день). Эти препараты повышают тонус мочевого пузыря. Атония мочевого пузыря часто сочетается с восходящей инфекцией мочевых путей, что требует назначения антибактериальной терапии.

Для облегчения мочеиспускания следует надавливать руками на область мочевого пузыря, в тяжелых случаях производится катетеризация мочевого пузыря.

9.6.4. Лечение половой слабости у мужчин

В основе импотенции у мужчин, больных сахарным диабетом, лежат следующие механизмы:

- поражение сосудов, кровоснабжающих половой член;
- поражение нервной системы (нейропатия), в частности ветвей блуждающего нерва;
- поражение спинного мозга и снижение функции центра эрекции;
- снижение продукции яичками тестостерона при длительном течении сахарного диабета, особенно у пожилых мужчин;
- функциональные, психогенные нарушения.

При развитии половой слабости рекомендуются следующие лечебные мероприятия.

1. Тщательная компенсация сахарного диабета.

2. Рациональная психотерапия и аутотренинг (при функциональной половой слабости у молодых мужчин), иглорефлексотерапия.

3. Лечение адаптогенами. Эти препараты одновременно стимулируют центр эрекции и гонадотропную функцию гипофиза. Назначаются настойка женьшеня или экстракт элеутерококка по 30 капель 3 раза в день; сапарал по 0.1 г 3 раза в день; пантокрин по 30-40 капель 3 раза в день; настойка китайского лимонника по 30 капель 3 раза в день; настойка аралии, заманихи по 40 капель 3 раза в день. Лечение этими препаратами продолжается в течение 1-2 месяцев.

Рекомендуется также лечение мумие по 0.1 г 3 раза в день в течение 10 дней, препаратами прополиса, цветочной пыльцы.

4. Лечение препаратами из лекарственных растений, произрастающих в Гималаях и Индии. Эти препараты стимулируют половую функцию, улучшают эрекцию, увеличивают либидо.

Мустонг — выпускается в таблетках для приема внутрь. Одна таблетка содержит: *mucuna pruriens* — 155 мг, *withania somnifera* —

100 мг, *glycyrrhiza glabra* — 25 мг, *tribulus terrestris* — 25 мг, *tinospora cordifolia* — 30 мг.

Препарат назначается по 1-2 таблетки 2 раза в день в течение 15-20 дней. В течение года курсы лечения неоднократно повторяются.

Тентекс-форте — выпускается в таблетках для приема внутрь. Одна таблетка содержит: *musk* — 2 мг, *soffron* — 2 мг, *amber* — 8 мг, *purified nux vomica pulvis* — 16 мг, *makardhwaj* — 16 мг, *shilajeet* — 32 мг, *orchis mascula* — 16 мг, *mucuna pruriens* — 32 мг, *anacyclus purethrum* — 16 мг, *withania somnifera* — 65 мг, *sida cordifolia* — 16 мг, *bombax malabaricum* — 16 мг, *argyrea speciosa* — 32 мг, *swarnamakshik bhasma* — 32 мг.

Назначается тентекс-форте по 1 таблетке с молоком или чаем за 30 мин до сна или по 1 таблетке утром и перед сном, лечение продолжается в течение 45-50 дней.

Одновременно половой член смазывается *химколиновой мазью*, тоже содержащей вещества лекарственных растений, стимулирующих эрекцию.

5. Улучшение эрекции достигается также лечением *прозерин*ом и *иохимбином*.

Прозерин повышает тонус парасимпатической нервной системы, назначается внутрь в порошках по 0.015 г 3 раза в день в течение 25-30 дней или подкожно по 1 мл 0.05% раствора 2 раза в день в течение 20-25 дней.

Иохимбин блокирует α -адренорецепторы, принимается внутрь по 1 таблетке 2 раза в день в течение 20-30 дней (под контролем АД).

6. Введение в кавернозные тела полового члена 1 мл 1% раствора *папаверина* приблизительно за 1 ч до полового акта, что вызывает стойкую и сильную эрекцию (в связи с увеличением кровенаполнения пещеристых тел и выраженным нарушением венозного оттока). В некоторых случаях этот метод лечения может осложниться приапизмом, который может быть купирован интракавернозным введением допмина.

Более эффективен препарат *каверджект*, который вводится в кавернозные тела полового члена не чаще 1 раза в день и не больше 3 раз в неделю.

В последнее время применяется введение в кавернозные тела полового члена препарата *эдекс* (альпростадил, PgE_1). В одной ампуле содержится 20 мкг альпростадилла. Во время первой инъекции вводится 5 мкг препарата, максимальная доза — 20 мкг. Необходимо использовать индивидуальную дозу, вызывающую эрекцию продолжительностью не более одного часа. Максимальная частота инъекций 2-3 раза в неделю.

7. Метод локальной декомпрессии полового члена в целях улучшения эрекции.

Половой член пациента, находящийся в состоянии покоя, помещают в прозрачный цилиндр, в котором при помощи ручного

декомпрессора создается разрежение воздуха. Откачивая воздух из цилиндра, врач наблюдает за состоянием полового члена и контролирует самочувствие пациента.

Локальное понижение атмосферного давления вызывает интенсивный прилив крови к кавернозным телам полового члена и эрекцию. Начальная слабая эрекция возникает при понижении давления до 600 мм рт. ст. (эквивалентно подъему на высоту 2000 м).

Локальное отрицательное давление от 596 до 462 мм рт. ст. (эквивалентное подъему на высоту от 2000 до 4000 м) сопровождается хорошей эрекцией, чувством тепла и сексуальными ощущениями в эрогенных зонах полового члена. На этом уровне локальное отрицательное давление удерживают 2-3 мин, через 3 мин отдыха экспозицию повторяют. За один сеанс производится 3-5 экспозиций.

Курс лечения включает 12-15 сеансов с перерывами 1-2 дня (в среднем 3 сеанса в неделю).

Противопоказаниями к методу локальной декомпрессии являются:

- дефекты психики;
- выраженный атеросклероз коронарных и церебральных артерий;
- недостаточность кровообращения;
- инфекционные заболевания;
- злокачественные новообразования;
- фимоз, парафимоз, варикозное расширение вен семенного канатика, пахово-мошоночные грыжи, водянка яичка.

8. Физиотерапевтическое лечение: хвойные или кислородные ванны, гальванизация с кальцием по "воротниковой" методике; "гальванические трусы"; углекислые ванны через день при температуре 28-30 °С, продолжительностью по 3-4 мин, курс лечения — 10 процедур, в чередовании с восходящим душем; индуктотермия на пояснично-крестцовую область (10 сеансов длительностью по 20 мин); дарсонвализация промежности; массаж позвоночника; подводный душ-массаж.

9. При тяжелых формах импотенции применяются наружные (съемные) протезы или эректоры, в ряде случаев производится имплантация полимерного протеза полового члена.

В последние годы разработаны сосудистые операции с созданием искусственных анастомозов сосудистой системы полового члена, что приводит к нормализации кровотока в пещеристых телах и восстановлению эрекционной функции.

У больных со значительным снижением содержания в крови мужских половых гормонов следует проводить заместительную терапию, что может восстановить потенцию. Рекомендуются пре-

параты мужских половых гормонов продленного действия — сустанон-250 или омнадрен по 1 мл внутримышечно 1 раз в месяц.

В 1992 г. специалисты университета Джона Гопкинса в Балтиморе установили, что основным веществом, обуславливающим развитие эрекции, является окись азота. Не исключено, что в лечении импотенции в дальнейшем будут использоваться препараты, увеличивающие количество окиси азота в сосудах полового члена.

При преждевременной эякуляции можно рекомендовать нанесение на головку полового члена совкаиновой или дикаиновой мази за 30-40 мин до полового акта, а также лечение препаратом *стеман-форте* по 1-2 таблетки 3 раза в день в течение 3-4 недель. Препарат содержит вещества, стимулирующие сперматогенез, замедляющие семяизвержение и уменьшающие гипертрофию предстательной железы.

9.7. Принципы лечения "диабетической стопы"

"Диабетическая стопа" — это сочетание выраженной диабетической полинейропатии и остеоартропатии стопы со значительными трофическими нарушениями (трофические язвы, сухая или влажная гангрена).

В развитии "диабетической стопы" имеют значение полинейропатия, сосудистая недостаточность, присоединение инфекции.

Профилактика "диабетической стопы" включает ежедневный осмотр ног, правильный подбор обуви (тесная обувь и ношение тяжестей ведут к травмированию стоп, чувствительность которых нарушена, при этом повреждается кожа, возникают изъязвления, некроз тканей, переломы), осторожность при удалении мозолей и лечении вросшего ногтя.

Лечебная программа при "диабетической стопе":

- тщательная компенсация сахарного диабета и метаболических расстройств;
- категорический отказ от курения;
- антиагрегантная терапия;
- лечение ангиопротекторами;
- лечение никотиновой кислотой;
- лечение нейро- и ангиопатий, включая физиотерапевтическое;
- интенсивная рациональная антиинфекционная терапия, дезинтоксикация, пассивная и активная иммунизация, энзимотерапия, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови, иммуномодулирующая терапия (тималин, Т-активин) при развитии гнойно-некротических процессов; в случае отсутствия эффекта и развития гангрены приходится прибегать к ампутации.

10. Санаторно-курортное лечение

Показаниями для санаторно-курортного лечения сахарного диабета являются легкая форма заболевания, а также форма средней тяжести в фазе стабильной компенсации без явлений кетоацидоза.

При тяжелой форме сахарного диабета санаторно-курортное лечение показано только при стабильном течении заболевания и стойкой компенсации обменных процессов, причем предпочтительнее местные санатории.

Санаторно-курортное лечение показано также больным, у которых сахарный диабет сочетается с поражением сердечно-сосудистой системы, нервной системы, ожирением, подагрой, заболеваниями суставов, ЖКТ и печени.

Противопоказанием для санаторно-курортного лечения являются тяжелые формы сахарного диабета с выраженными проявлениями ангиопатий и декомпенсацией функции пораженных органов (тяжелая ретинопатия, нефропатия и т.д.), с тяжелым течением нейропатий (особенно вегетативных), а также с склонностью к кетоацидозу и гипогликемиям. Не разрешается направлять на санаторно-курортное лечение больных сахарным диабетом любой степени тяжести в фазе декомпенсации и кетоацидоза.

Следует также учитывать общие противопоказания при направлении больных в санатории: психические расстройства, эпилепсия, невозможность самообслуживания, острые воспалительные процессы, кахексия любого происхождения, часто повторяющиеся кровотечения любой локализации, злокачественные опухоли.

Наиболее часто больные сахарным диабетом направляются на следующие курорты: Березовские минеральные воды, Ессентуки, Миргород, Трускавец, Одесса, Боржоми, Джермук, Друскининкай, Джава, Железноводск, Пятигорск.

Комплексное санаторно-курортное лечение включает санаторный режим, лечебное питание, растительные сахароснижающие средства, внутреннее и наружное применение минеральных вод, грязе- и климатолечение, физиотерапию, иглорефлексотерапию, психотерапию, ЛФК — по показаниям и в соответствии с профилем курорта.

При сахарном диабете показано применение различных минеральных вод (табл. 34).

По данным А. С. Ефимова с соавт. (1992), минеральные воды оказывают следующее воздействие при сахарном диабете.

Гипертонические (хлоридно-натриевые) воды у больных сахарным диабетом без нарушения функции почек и гипертензии уменьшают глюкокортикоидную функцию надпочечников, способствуют снижению глюконеогенеза.

Минеральная вода Ессентуки № 17 активизирует механизмы, обеспечивающие энтероинсулярное воздействие, что проявляется в

увеличении выброса инсулина, повышении уровня С-пептида, гастринемии.

Маломинерализованные воды (Ессентуки № 1, Нафтуся, Миргородская, Березовская) повышают реакции хеморецепторов внутренних органов, улучшают передачу нервного возбуждения по синапсам. Кроме того, минеральные воды содержат большое количество микроэлементов, многие из которых являются составной частью ферментов, витаминов.

Прием минеральных вод внутрь назначается с учетом состояния секреторной функции желудка и сопутствующих заболеваний желчевыводящих путей и ЖКТ.

Минеральные воды оказывают положительное влияние на организм больного сахарным диабетом при наружном их применении в виде ванны, душа, гидромассажа.

Ванны у больных сахарным диабетом способствуют компенсации заболевания, улучшают состояние системы микроциркуляции, что благоприятно влияет на течение диабетических ангиопатий, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Механизм действия ванны складывается из температурного, механического и химического раздражителей. Ванны при температуре 33-34 °С стимулируют функцию нервной и сердечно-сосудистой систем, оказывают общетонизирующее воздействие и показаны преимущественно при артериальной гипотензии, снижении венозного тонуса.

Теплые ванны (37-39 °С) оказывают успокаивающее действие, нормализуют сосудистый тонус, расслабляют мышцы. Они показаны больным сахарным диабетом с гипертонусом сосудов нижних конечностей.

В целях улучшения кровообращения у больных с диабетическими ангиопатиями и начальными стадиями облитерирующего атеросклероза применяются контрастные ванны. Разница температур должна быть не менее 5-10 °С, постепенно ее увеличивают до 20 °С. Вначале ноги погружают на 2-5 мин в теплую воду, затем на 1-2 мин в холодную, так проделывают 5-6 раз за один сеанс.

Показания к назначению хлоридно-натриевых ванн больным сахарным диабетом: начальные и функциональные стадии диабетических ангиопатий, начальные проявления атеросклероза, гипертоническая болезнь I ст., диабетическая полинейропатия без выраженного болевого синдрома, радикулиты, плекситы.

Больным сахарным диабетом показаны также йодобромные ванны (курорт Налчик). Они способствуют нормализации функции ЦНС и щитовидной железы, микроциркуляции. Йодобромные ванны показаны при микроангиопатиях, полинейропатиях, обменно-дегенеративных заболеваниях суставов.

Углекислые ванны (курорты Пятигорск, Железноводск, Боржоми, Джермук) показаны при гипертензии, диабетических ангиопатиях с явлениями гипер- и гипотонуса, нарушениях микроциркуляции. Противопоказаны углекислые ванны при выраженной

возбудимости нервной системы, полинейропатии и висцеральной нейропатии, диабетической остеоартропатии.

Сероводородные ванны (курорты Пятигорск, Сочи, Кемери) показаны больным сахарным диабетом с макро- и микроангиопатиями начальных и функциональных стадий, а также с различными формами диабетической полинейропатии.

Противопоказаниями к сероводородным ваннам являются диабетическая нефропатия, гепатопатия, гепатиты, цирроз печени, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда.

Радоновые ванны (курорты Цхалтубо, Хмельники, Белая Церковь, Пятигорск и др.) показаны больным с диабетической кардиопатией, начальными стадиями ИБС, с гипертонической болезнью I-II ст., с диабетическими микро- и макроангиопатиями I-II ст., диабетическими артропатиями, полинейропатиями.

Грязелечение показано больным сахарным диабетом с хроническими воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, остеохондрозом, спондилоартрозом, хроническими заболеваниями ЖКТ и гепатобилиарной системы, хроническими воспалительными заболеваниями половой сферы у женщин и мужчин.

Установлено, что грязелечение активизирует симпатоадреналовую систему, снижает тонус парасимпатической системы (И. Д. Френкель, И. Б. Темкин, 1967; Г. М. Крашеница, И. С. Нанашиа-швили, 1979). Эти эффекты стимулируют неоглюкогенез, катаболические процессы, способствуют развитию ацидоза.

Таким образом, грязевые процедуры не способствуют нормализации нарушенных метаболических процессов и компенсации диабета. В связи с этим грязелечение рекомендуется сочетать с минеральными ваннами, которые уменьшают отрицательные метаболические эффекты грязелечения.

Грязелечение можно применять только при устойчивой компенсации сахарного диабета, преимущественно при легкой и в ряде случаев при средней форме. При тяжелых формах сахарного диабета с нестойкой компенсацией грязевые процедуры не рекомендуются.

Грязевые аппликации назначаются через день (3 раза в неделю) на ограниченные участки тела, температура аппликации — 40–42 °С, продолжительность — 15 мин, курс лечения — 8–10 аппликаций.

Действие, близкое к грязелечению, оказывает озокеритотерапия. Показания к лечению озокеритом те же, что и для лечения грязями.

Методы физиотерапевтического лечения на курортах те же, что и при лечении нейро- и ангиопатий.

Табл. 34. Показания и противопоказания к направлению больных сахарным диабетом на бальнеологические курорты (А. С. Ефимов с соавт., 1992)

Показания к направлению на курортное лечение	Противопоказания к направлению на курортное лечение	Основные курорты, типы минеральных вод
Диабетическая кардиомиопатия и сопутствующие болезни системы кровообращения		
1. Диабетическая кардиомиопатия при недостаточности кровообращения не выше I ст., без нарушения сердечного ритма	Диабетическая кардиомиопатия с недостаточностью кровообращения IIА ст. и выше, с нарушениями сердечного ритма и проводимости, нестабильным течением	Курорты: а) с углекислыми водами: Арзни, Боржоми, Кисловодск; б) с сероводородными водами: Ключи, Немиров, Пятигорск, Сочи, Сергиевские минеральные воды; в) с радоновыми ваннами: Белокуриха, Пятигорск, Хмельник, Цхалтубо; г) с хлоридно-натриевыми водами: Друскининкай; д) с йодобромными водами: Усть-Качка
2. ИБС-стенокардия напряжения I и II функциональных классов с редкими приступами (до 2 в неделю) с недостаточностью кровообращения не выше I ст. без нарушений ритма и проводимости	Стенокардия напряжения III функционального класса, нарушение ритма и проводимости, недостаточность кровообращения IIА ст. и выше	Курорты, аналогичные указанным в п. 1
3. Атеросклеротический кардиосклероз без стенокардии и без нарушений сердечного ритма и проводимости при недостаточности кровообращения не выше I ст.	Атеросклеротический кардиосклероз с нарушением кровообращения IIА ст. и более, с нарушением ритма и проводимости	Курорты, аналогичные указанным в п. 1
4. Гипертоническая болезнь I-II ст. без нарушений сердечного ритма и проводимости, при недостаточности кровообращения не выше I ст.	Гипертоническая болезнь III ст., с кризами, нарушениями сердечного ритма, проводимости, недостаточность кровообращения IIА ст. и более	Курорты, аналогичные указанным в п. 1

Показания к направлению на курортное лечение	Противопоказания к направлению на курортное лечение	Основные курорты, типы минеральных вод
Болезни периферических сосудов		
5. Диабетическая макро- и микроангиопатия I-II ст. без явлений диабетической полинейропатии с выраженным болевым синдромом	Диабетические макро- и микроангиопатии I и II ст. и более в сочетании с выраженными формами полинейропатии, нейротрофическими расстройствами	Курорты: а) с сероводородными водами: Любень-Великий, Немиров, Пятигорск, Сочи, Сергиевские минеральные воды, Усть-Качка; б) с радоновыми водами: Белокуриха, Пятигорск, Цхалтубо; в) с углекислыми водами: Арзни, Боржоми, Кисловодск; г) с хлоридно-натриевыми водами: Друскининкай, Юрмала
6. Облитерирующий атеросклероз сосудов ног с нарушениями кровотока I и II ст. без трофических расстройств	Облитерирующий атеросклероз сосудов ног с нарушениями кровотока III ст. и более, с трофическими расстройствами и выраженным болевым синдромом	Курорты, аналогичные указанным в п. 5
Болезни пищеварительной системы		
7. Хронический гастрит с секреторной недостаточностью в фазе ремиссии	Хронический гастрит в фазе обострения или с частыми обострениями	Курорты преимущественно с хлоридно-натриевыми водами: Друскининкай, Ессентуки, Кемери, Миргород, Моршин, Трускавец, Усть-Качка, Феодосия, Юрмала
8. Хронический гастрит с сохраненной и повышенной секреторией, гастродуоденит в фазе ремиссии	Хронический гастрит в фазе обострения или с частыми обострениями	Курорты преимущественно с гидрокарбонатными, гидрокарбонатно-сульфатно-натриевыми, сульфатно-кальциево-магниевыми водами: Боржоми, Березовские минеральные воды, Джермук, Ессентуки, Железноводск, Пятигорск, Саирме, Славянск
9. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе ремиссии	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения при нарушении моторной функции желудка, склонности к пенетрации, кровотечениям, с подозрением на малигнизацию	Курорты, аналогичные указанным в п. 8

Показания к направлению на курортное лечение	Противопоказания к направлению на курортное лечение	Основные курорты, типы минеральных вод
10. Хронические колиты, энтероколиты в фазе ремиссии	Хронические колиты, энтероколиты в фазе обострения, язвенные колиты, паразитарные и бактериальные формы	Курорты с хлоридно-натриевыми, гидрокарбонатными, гидрокарбонатно-сульфатно-натриевыми, сульфатно-кальциево-магниевыми водами: Арзни, Березовские минеральные воды, Боржоми, Джава, Друскининкай, Ессентуки, Железноводск, Кемери, Миргород, Моршин, Одесса, Пятигорск, Трускавец, Усть-Качка
11. Функциональные заболевания кишечника	Кишечный стаз или диарея в фазе обострения	Курорты, аналогичные указанным в п. 10
12. Хронический гепатит, диабетическая гепатопатия, холецистит, холангит, дискинезии желчевыводящих путей	Активная фаза гепатита, значительные изменения функциональной способности печени, обострение воспалительных заболеваний желчевыводящих путей, цирроз печени	Курорты, аналогичные указанным в п. 10
13. Желчнокаменная болезнь в фазе ремиссии	Приступы печеночной колики, инфракционные осложнения, механическая желтуха	Курорты, аналогичные указанным в п. 10
14. Латентная форма хронического панкреатита, а также легкая и средняя формы	Обострение хронического панкреатита, нарушение проходимости панкреатического протока, тяжелые формы заболевания	Курорты, аналогичные указанным в п. 10
Болезни почек и мочевыводящих путей		
15. Диабетическая нефропатия I и II ст.	Диабетическая нефропатия III ст., нефропатия II ст. с выраженной гипертензией	Курорты с гидрокарбонатными, сульфатно-кальциево-магниевыми водами: Березовские минеральные воды, Джермук, Железноводск, Саирме, Трускавец
16. Хронический пиелонефрит в фазе ремиссии	Хронический пиелонефрит в фазе обострения с нарушениями азотовыделительной функции и выраженной артериальной гипертензией	Курорты, аналогичные указанным в п. 15
17. Мочекаменная болезнь, в том числе осложненная пиелонефритом, в период ремиссии без нарушения азотовыделительной функции почек и выраженной гипертензии	Мочекаменная болезнь в периоде обострения, при наличии камней, требующих удаления хирургическим путем	Курорты с питьевыми минеральными водами: Березовские минеральные воды, Джермук, Железноводск, Истису, Саирме, Трускавец

Показания к направлению на курортное лечение	Противопоказания к направлению на курортное лечение	Основные курорты, типы минеральных вод
Болезни нервной системы		
18. Диабетическая периферическая полинейропатия, диабетическая автономная нейропатия (ортостатическая артериальная гипотензия, дисфункция мочеполовой системы и др.)	Диабетическая полинейропатия с выраженным болевым синдромом, кахексией, амиотрофией	Курорты: а) с крепкими хлоридными, натриевыми водами: Друскининкай, Кемери, Краинка, Нальчик, Пятигорск, Сергиевские минеральные воды, Славянск; б) с сероводородными водами: Кемери, Немиров, Пятигорск, Сергиевские минеральные воды, Сиянск; в) с радоновыми водами: Белокуриха, Пятигорск, Хмельник, Цхалтубо Курорты, аналогичные указанным в п. 18
19. Диабетическая энцефалопатия, неврастения, неврозы, неврозоподобные состояния	Диабетическая энцефалопатия с нарушением памяти, эпилептиформными припадками, психическими нарушениями; психопатии, психозы, депрессии, тяжелые ипохондрические синдромы	
Болезни костно-мышечной системы		
20. Диабетическая остеоартропатия, деформирующий остеоартроз, остеохондроз позвоночника с вторичными неврологическими расстройствами и без них, контрактура Дююитрана	Диабетическая остеоартропатия в сочетании с выраженной полинейропатией, болевым синдромом, затруднением передвижения; деформирующий остеоартроз и остеохондроз позвоночника с выраженным болевым синдромом, затруднением передвижения	Курорты: а) с хлоридными, натриевыми водами: Друскининкай, Кемери, Нальчик, Пятигорск, Сергиевские минеральные воды, Славянск; б) с сероводородными водами: Серноводск, Сочи; в) с радоновыми водами: Белокуриха, Пятигорск, Хмельник, Цхалтубо; г) с йодобромными водами: Нальчик, Усть-Качка

11. Рациональная психотерапия

Сахарный диабет является пожизненным заболеванием. У многих больных постановка диагноза сахарного диабета вызывает депрессию, потерю интереса к окружающему миру. Врач-эндокринолог должен постоянно проводить с больными и членами его семьи психотерапевтические беседы, подчеркивая при этом, что при правильном режиме и лечении больной может вести нормальный образ жизни, выполнять свои профессиональные обязанности и не чувствовать своей ущербности.

Больной должен освоить также тактику аутотренинга, миорелаксации. В случае выраженной депрессии и страха перед заболеванием целесообразны консультация и диспансерное наблюдение психотерапевта и в ряде случаев психиатра.

Очень важно создать для больного благоприятную психоэмоциональную обстановку на работе и в семье, окружить вниманием, заботой. Это поможет ему чувствовать себя полноценным членом общества.

12. Обучение больного, самоконтроль

Система обучения и самоконтроля имеет огромное значение, так как позволяет поддерживать состояние компенсации и предупреждать развитие тяжелых ангиопатий и нейропатий. Обучение и самоконтроль больных сахарным диабетом предусматривают:

- ознакомление с сутью заболевания, механизмами его развития, прогнозом, принципами лечения;
- соблюдение правильного режима труда и отдыха;
- занятия физкультурой;
- организацию правильного лечебного питания;
- самоконтроль за показателями в крови и моче (с помощью индикаторных полосок, глюкометров);
- постоянный контроль массы своего тела;
- изучение клиники коматозных состояний и мер по их предупреждению, а также оказание неотложной помощи;
- изучение методики инъекций инсулина.

Больные обучаются в поликлиниках, стационарах, «школах для больных диабетом». Обучение проводят опытные врачи-эндокринологи в виде индивидуальных бесед или групповых занятий. Больным рекомендуется также читать популярные издания, посвященные проблемам сахарного диабета. К занятиям следует привлекать ближайших родственников больных сахарным диабетом.

13. Диспансеризация

Диспансерное наблюдение больных сахарным диабетом осуществляется пожизненно.

Задачами диспансерного наблюдения являются:

- систематическое наблюдение за больными сахарным диабетом и планомерное проведение врачебных осмотров;

- своевременное проведение лечебных и профилактических мероприятий, направленных на восстановление и сохранение хорошего самочувствия и трудоспособности больных;
- предупреждение и своевременное выявление ангиопатий, нейропатий, других осложнений сахарного диабета и их лечение.

Диспансеризацию осуществляет врач-эндокринолог.

Примерные сроки динамического наблюдения за больными сахарным диабетом приведены в табл. 35.

Табл. 35. Примерные сроки динамического наблюдения за больными сахарным диабетом (М. И. Балаболкин, Л. И. Гаврилюк, 1983)

Исследования	Степень тяжести сахарного диабета		
	легкая	средняя	тяжелая
Диурез	1 раз в неделю	1 раз в неделю	Ежедневно
Гликозурия	1-2 раза в неделю	1 раз в 3 дня	Через день
Ацетонурия	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Через день
Гликемия	1 раз в месяц	1 раз в 2 недели	1 раз в неделю
Общий анализ крови и мочи	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 3 месяца
Полное клиническое обследование*	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 3 месяца	1 раз в месяц
Рентгенологическое исследование легких, сердца, крупных сосудов	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Исследование функций почек	1 раз в год	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 3 месяца
Осциллограмма, реовазограмма периферических сосудов	1 раз в год	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 3 месяца
Госпитализация	По необходимости	1 раз в год	1 раз в 6 месяцев

* Полное клиническое обследование включает: осмотр эндокринологом; определение роста, массы тела, состояния зубов, кожи; ЭКГ; осмотр невропатологом, окулистом, гинекологом, при необходимости — другими специалистами.

14. Лечение больных сахарным диабетом при хирургическом вмешательстве

Сахарный диабет не является противопоказанием для любой операции.

Перед плановыми операциями необходима компенсация сахарного диабета.

Если хирургическое вмешательство не препятствует в послеоперационном периоде приему пищи и лекарственных средств, то плановая операция может быть проведена на фоне диеты или пероральных гипогликемизирующих средств, когда компенсация достигается средними дозами сульфаниламидов. Если для компенсации требуются высшие допустимые дозы, а гликемия натошак превышает 8.3 ммоль/л, следует перевести больного на инсулин или добавить инсулин к пероральной терапии.

В день операции больные получают обычную дозу препаратов, внутривенно капельно им вводят 16-20 г глюкозы. В послеоперационном периоде применяются сахароснижающие препараты в обычной дозе и диетическое питание.

У больных ИЗСД при плановых операциях, не сопровождающихся изменениями характера питания во время операции и в послеоперационном периоде, операцию можно проводить, соблюдая обычный режим инсулинотерапии.

Прием пищи перед операцией можно заменить внутривенным введением 30-50 г глюкозы в виде 5% раствора (т.е. 600-1000 мл 5% раствора).

В день операции рекомендуется следующая схема инсулинотерапии (А. П. Калинин, И. В. Давыдова, 1983). Проверяют гликемию за 1 ч до операции. Если гликемия ниже 8.3 ммоль/л, то от введения инсулина можно воздержаться, если выше, то вводят половину обычной утренней дозы. С началом наркоза приступают к капельному внутривенному введению 5% раствора глюкозы, добавляя в раствор 1 ЕД инсулина на каждые 4 г глюкозы при гликемии 8.3 ммоль/л, 1 ЕД на 3 г глюкозы при гликемии от 8.3 до 11 ммоль/л и 1 ЕД на 2 г глюкозы при гликемии выше 11 ммоль/л.

Повторно гликемию контролируют через 1-1.5 ч после начала операции и если она выше 11 ммоль/л, то вводят подкожно 6-8 ЕД инсулина короткого действия.

Первые 4-5 суток послеоперационного периода гликемию проверяют каждые 4-6 ч и если она находится в пределах от 8.3 до 11 ммоль/л, то вводят 6-10 ЕД инсулина. Если гликемия превышает 11 ммоль/л, рекомендуется добавлять на каждые 2.8 ммоль/л еще 10 ЕД инсулина.

Парентеральное питание в послеоперационном периоде осуществляется в виде капельного вливания до 2-3 л 5% раствора глюкозы с сутки.

При неотложных операциях первую дозу инсулина короткого действия можно рассчитать согласно рекомендациям П. Петридиса (1980): при гликемии от 10 до 14 ммоль/л вводят внутримышечно 12-16 ЕД, при 14-17 ммоль/л — 20-24 ЕД, при гликемии ниже 10 ммоль/л от введения инсулина воздерживаются до следующего определения гликемии, которое производится каждые 30 мин. Инсулинотерапия проводится на фоне капельного введения 5% раствора глюкозы.

При срочном хирургическом вмешательстве при отсутствии кетоацидоза и нормальном АД крови рекомендуется сразу ввести внутримышечно 20 ЕД инсулина, а затем внутримышечно или внутривенно каждый час вводить по 6-8 ЕД в течение 4-5 ч под контролем гликемии. Глюкоза вводится внутривенно капельно в виде 5-20% раствора в дозах 5-7.5 г/ч. Контроль за гликемией проводят каждые 2-3 ч. При снижении гликемии до 11 ммоль/л дозу инсулина уменьшают до 1.5-3 ЕД/ч.

15. Беременность и сахарный диабет

Беременность на фоне сахарного диабета часто сопровождается развитием осложнений у матери и плода, а также повышенной летальностью плода, обусловленной как мертворождаемостью, так и неонатальной смертностью в результате синдрома дыхательной недостаточности и врожденных пороков развития.

Беременность при сахарном диабете может самопроизвольно прерваться, осложниться многоводием, поздним токсикозом с выраженными отеками и артериальной гипертензией, эклампсией, значительным прогрессированием ретинопатии. Половина женщин без компенсации обменных нарушений при сахарном диабете не донашивают беременность. У 75% беременных возможно развитие урогенитальной инфекции. Роды при сахарном диабете могут осложняться несвоевременным отхождением вод, первичной и вторичной родовой слабостью с нарастающей гипоксией плода, функционально узким тазом. Новорожденные от матерей, больных сахарным диабетом, часто имеют различные дефекты развития (диабетическая фетопатия). Для них характерны отеки, цианоз, "кушингоидный" вид ("лунообразное" лицо, гипертрихоз, кожные петехии, избыточное отложение жира). Дети имеют большую массу тела (более 4,500 г), длину тела 55-60 см, у 10% наблюдаются различные врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы, скелета, нервной системы.

Макросомия плода развивается вследствие некомпенсированной гликемии у матери. Глюкоза в избыточном количестве поступает к плоду от матери через плаценту, вызывает гиперплазию β -клеток инсулярного аппарата и, следовательно, гиперсекрецию инсулина, который стимулирует анаболические процессы и вызывает увеличение массы и длины плода. Гиперинсулинизм вызывает также гипогликемию у 30-60% новорожденных.

Причинами повышенной заболеваемости плода являются:

- макросомия;
- гипогликемия;
- врожденные пороки сердца;
- синдром дыхательной недостаточности;
- тяжелая степень гипербилирубинемии;
- гипокальциемия;
- полицитемия;
- гипوماгнемия.

Основная причина смерти новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом, — синдром дыхательной недостаточности. Гиперинсулинемия ингибирует синтез легкими плода легочного сурфактанта — поверхностно-активного вещества, покрывающего поверхность легочных альвеол и препятствующего их ателектазу. Недостаточный синтез сурфактанта приводит к тому, что легкие не могут расправиться и выполнять дыхательную функцию.

Опасность острой дыхательной недостаточности особенно велика при преждевременных родах и искусственном родоразрешении при сроке беременности менее 35 недель.

Согласно классификации Р. White, процент вероятности (р) рождения жизнеспособного ребенка зависит от длительности и осложнений сахарного диабета матери и выглядит следующим образом.

Класс А (p=100)	Нарушение толерантности к глюкозе и отсутствие осложнений.
Класс В (p=67)	Длительность сахарного диабета менее 10 лет, сахарный диабет возник в возрасте старше 20 лет, сосудистых осложнений нет.
Класс С (p=48)	Длительность сахарного диабета от 10 до 19 лет, сахарный диабет возник в возрасте 10-19 лет, сосудистых осложнений нет.
Класс D (p=32)	Длительность сахарного диабета более 20 лет, сахарный диабет возник в возрасте до 10 лет, ретинопатия или кальцификация сосудов ног.
Класс E (p=13)	Кальцификация сосудов таза.
Класс F (p=3)	Нефропатия.

Учитывая все изложенное, следует отметить, что беременность у женщин, больных сахарным диабетом, нежелательна.

Диагностируя у молодой женщины сахарный диабет, эндокринолог должен предупредить ее о возможности передачи заболевания ребенку, о большом риске для ее здоровья при сохранении

беременности и родах, о невозможности абсолютной гарантии рождения здорового ребенка.

При развитии беременности у женщины, больной сахарным диабетом, рекомендуется ее прервать.

А. Г. Мазовецкий и В. К. Великов (1987) называют следующие прямые противопоказания к сохранению беременности:

- прогрессирующая ретинопатия (особенно пролиферативная);
- прогрессирующая нефроангиопатия с артериальной гипертензией и особенно с почечной недостаточностью;
- инсулинорезистентный и лабильный сахарный диабет;
- сахарный диабет у отца ребенка;
- сочетание сахарного диабета с резус-сенсibilизацией;
- повторные мертворождения или рождение детей с аномалиями развития в анамнезе.

Прерывание беременности производится при сроках до 12 недель, а в случае необходимости — и в более поздние сроки (до 27 недель).

Если женщина решила сохранить беременность, необходимо выполнять все мероприятия, направленные на компенсацию сахарного диабета. Критерием компенсации сахарного диабета у беременных является уровень гликемии в течение суток, не превышающий 3.5-7.5 ммоль/л (по некоторым данным — 5.5-8.25 ммоль/л). Женщина должна посещать эндокринолога и акушера-гинеколога в первую половину беременности 1 раз в 2 недели и во вторую половину — 1 раз в неделю. За время беременности больная госпитализируется не менее 3 раз.

Первая госпитализация осуществляется сразу после диагностирования беременности для оценки течения сахарного диабета и тщательной его компенсации.

Второй раз госпитализация производится на 20-28-й неделе беременности (обычно в этот период ухудшается течение сахарного диабета, требуется инсулинотерапия, развивается поздний токсикоз беременных).

Третий раз беременную госпитализируют в родоразрешительное отделение на 33-36-й неделе беременности (по некоторым данным — не позднее 32-й недели) в целях лучшей компенсации сахарного диабета и решения вопроса о методе оптимального родоразрешения.

Компенсация сахарного диабета у беременных достигается диетой и препаратами инсулина. Пероральные гипогликемизирующие средства беременным противопоказаны, так как они проникают через плаценту в организм плода.

Лечебное питание осуществляется в пределах стола № 9. Энергетическая ценность диеты — 30-35 ккал/кг. Количество белка увеличивается до 2 г/кг, жиры составляют 50-70 г, остальная часть энергетической ценности обеспечивается углеводами. Масса

тела больной за время беременности не должна увеличиваться более чем на 10-12 кг.

При ИЗСД во время первого триместра беременности наблюдаются уменьшение потребности в инсулине, склонность к гипогликемическим состояниям и кетоацидозу, а также токсикоз беременных. Уменьшение потребности в инсулине связано с усиленной утилизацией глюкозы плодом.

В этом периоде требуются строгий контроль за состоянием углеводного обмена, предупреждение кетоацидоза и гипогликемии.

Во II и III триместрах потребность в инсулине возрастает в результате контринсулярного влияния плацентарных гормонов.

По данным Baird (1988), назначается инсулин при стойком повышении базальной гликемии до уровня, превышающего 4.8 ммоль/л.

Компенсация сахарного диабета осуществляется путем многократных (3-5 раз) инъекций простого инсулина или комбинации простого инсулина и пролонгированного в 2 инъекциях ($2/3$ суточной дозы утром и $1/3$ — вечером). И. М. Грязнова и В. Г. Второва (1985) рекомендуют назначать инсулин в суточной дозе по 6-8 ЕД на каждые 2.75 ммоль/л глюкозы выше физиологической нормы.

Если в поздних сроках беременности внезапно уменьшается потребность в инсулине, то это может указывать на несостоятельность плаценты и угрозу для жизни плода.

В день родов больным вводят инсулин короткого действия подкожно в дозе, составляющей $1/4$ суточной, и 5% раствор глюкозы внутривенно капельно со скоростью 100-150 мл/ч под контролем гликемии. Далее под контролем гликемии производится внутривенное введение инсулина в дозе 2-3 ЕД/ч вместе со 100-150 мл/ч 5% раствора глюкозы.

После родов суточная потребность в инсулине такая же, как до беременности, а иногда уменьшается в течение первых 3 суток после родов.

У женщин, больных сахарным диабетом, предпочтительнее естественное родоразрешение на 38-40-й неделе беременности.

Показаниями к родоразрешению путем кесарева сечения являются:

- прогрессирующие тяжелые сосудистые осложнения со стороны глаз и почек;
- лабильное течение сахарного диабета;
- прогрессирующая гипоксия плода;
- тяжелый токсикоз беременных;
- тазовое предлежание плода;
- гигантские размеры плода;
- нарушение жизнедеятельности плода.

Искусственное родоразрешение производится при сроке не менее 36-37 недель, так как у детей, родившихся ранее этого срока, обычно наблюдается тяжелая дыхательная недостаточность в связи с недостаточной зрелостью легочной ткани и недостаточным синтезом сурфактанта.

16. Уход за новорожденными

У детей, рожденных от матерей, больных сахарным диабетом, асфиксия встречается в 3 раза чаще и протекает тяжелее, а летальность в 10 раз выше, чем среди новорожденных от здоровых матерей.

Вследствие ателектаза и гиалиноза мембран легких очень часто наблюдаются дыхательные нарушения, нередко также сердечные и сосудистые нарушения.

В случае асфиксии производится отсасывание слизи из дыхательных путей, налаживается ингаляция увлажненного кислорода, производится искусственная вентиляция легких иногда в сочетании с гипербарической оксигенацией.

Для профилактики ателектаза легких необходимо вводить внутримышечно гидрокортизон в дозе 5 мг/кг (он стимулирует образование сурфактанта) 2 раза в сутки в течение 4-5 дней. Гидрокортизон предупреждает также развитие гипогликемии.

При снижении гликемии новорожденного до 1.6 ммоль/л вводят внутривенно капельно глюкозу из расчета 1 г сухого вещества на 1 кг массы тела сначала в виде 20%, а затем 10% раствора до повышения уровня глюкозы в крови до 2.2 ммоль/л.

При гликемии 1.9 ммоль/л и выше глюкоза назначается внутрь в виде 10% раствора по 1-2 чайные ложки каждый час.

Для предупреждения отека мозга вводят внутримышечно лазикс по 0.1 мл на 1 кг массы тела ребенка.

Прикладывают ребенка к груди на 3-4-й день. С первого дня ребенок получает 10% раствор глюкозы по 1 чайной ложке каждые 2-3 ч и женское грудное молоко из расчета 60 мл на 1 кг массы тела в сутки.

После выписки из роддома дети должны быть под постоянным наблюдением педиатра, а дети, родившиеся в асфиксии — под наблюдением невропатолога.

Лечение коматозных состояний у больных сахарным диабетом

1. Лечение гипергликемической гиперкетонемической ацидотической комы

Гипергликемическая гиперкетонемическая ацидотическая кома — грозное осложнение сахарного диабета, являющееся следствием резко выраженной инсулиновой недостаточности и снижения утилизации глюкозы тканями, что приводит к тяжелейшему кетоацидозу, нарушению всех видов обмена веществ, расстройству функции всех органов и систем, в первую очередь нервной системы и потере сознания.

Различают три последовательно развивающиеся и сменяющие друг друга стадии гиперкетонемической комы:

- стадия умеренного кетоацидоза;
- стадия гиперкетонемической прекомы;
- стадия гиперкетонемической комы.

Лечение больных в стадии *умеренного кетоацидоза*:

- больные должны быть госпитализированы в эндокринологическое отделение, лечение должно проводиться под контролем гликемии, определяемой 5-6 раз в течение суток, наиболее целесообразно проверять гликемию перед каждым введением инсулина;
- больному необходимо изменить диетический режим: из рациона исключаются жиросодержащие блюда и продукты, разрешается прием легкоусвояемых углеводов, фруктовых соков, в состав диеты вводятся овсяные, гречневые каши, кисели; количество углеводов увеличивают до 60-70%; указанное изменение диеты способствует подавлению кетогенеза на фоне инсулинотерапии; остальные принципы диеты остаются теми же, что и при лечении больного вне кетоацидоза;
- коррекция гипергликемии проводится препаратами инсулина короткого, но быстрого действия (инсулин актрапид, инсулар, хоморап, хумулин, велосулин, хуминсулин нормаль и др.) дробными дозами не реже 5-6 раз в сутки внутримышечно или подкожно, суточная доза инсулина составляет 0.9-1 ЕД/кг;
- для устранения ацидоза больному назначается содовое питье (2-3 л и более); клюквенные морсы с небольшим количеством сахара, кипяченая вода; в редких случаях приходится вводить

внутривенно капельно изотонический раствор натрия хлорида 0.5-1 л, гемодез 400 мл.

Обычно перечисленных мероприятий достаточно для выведения больного из состояния умеренного кетоацидоза. Обязательно следует устранить причину, вызвавшую кетоацидоз, или компенсировать состояние, которое привело к кетоацидозу. В первую очередь необходимо выявить и провести тщательное лечение инфекции. Ранняя диагностика и своевременное лечение способствуют предупреждению перехода умеренного кетоацидоза в гиперкетонемическую прекому.

Гиперкетонемическая прекома — это состояние нарастающего кетоацидоза и резчайшего обострения всех симптомов сахарного диабета. Лечение гиперкетонемической прекомы аналогично лечению гиперкетонемической комы.

Лечение **гиперкетонемической комы** производится только в стационаре, больной должен быть немедленно госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации. Сразу же необходимо установить постоянный венозный катетер, при невозможности пунктировать кубитальные вены следует произвести катетеризацию подключичной вены. Необходимо определить содержание в крови глюкозы, натрия, калия, хлоридов, креатинина, мочевины, показатели КЩР. В ходе лечения надо проверять гликемию каждые 1-2 ч. Следует также производить катетеризацию мочевого пузыря, почасовое измерение диуреза, определять содержание глюкозы, кетоновых тел в моче.

Лечебная программа при выведении больного из гиперкетонемической комы.

1. Устранение дефицита инсулина и нормализация углеводного обмена.
2. Усиленная регидратация организма.
3. Восстановление электролитного баланса.
4. Восстановление нормального КЩР.
5. Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы.
6. Восстановление запасов глюкозы (гликогена) в организме.
7. Устранение патологических состояний, вызвавших гиперкетонемическую кому.

1.1. Устранение дефицита инсулина и нормализация углеводного обмена

Устранение дефицита инсулина (инсулинотерапия) проводится под контролем гликемии, которую следует определять каждые 1-2 ч. Используются препараты инсулина короткого, но быстрого

действия. Рекомендуется метод лечения “малыми” дозами инсулина. Применяются две модификации этого метода.

1.1.1. Постоянная внутривенная инфузия небольших доз инсулина

Вначале инсулин вводят внутривенно струйно в дозе 8-10 ЕД, а затем внутривенно капельно — со скоростью 6-10 ЕД в час. Для этого готовят раствор, содержащий 50 ЕД инсулина в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Перед началом инфузии 50 мл данного раствора пропускают через инфузионную систему и удаляют, чем достигается полная абсорбция инсулина поверхностью трубок. Это необходимо делать потому, что система для внутривенного капельного вливания абсорбирует на своей поверхности 30-50% инсулина. Раствор инсулина вводят капельно со скоростью 60-100 мл в час, т.е. 6-10 ЕД инсулина в час, так как приготовленный раствор содержит 1 ЕД инсулина в 10 мл. При скорости 20 капель в минуту вливается 6 ЕД инсулина в час, при скорости 34 капли в минуту — 10 ЕД инсулина в час. Если уровень глюкозы в крови не снижается через 2 ч, то дозу увеличивают до 12-16 ЕД в час (Г.С. Зефирова, 1991). Раствор инсулина можно вводить внутривенно с заданной скоростью с помощью дозатора лекарственных средств.

Оптимальной скоростью снижения гликемии считают 3-6 ммоль/л/ч. После достижения гликемии 11 ммоль/л внутривенное введение инсулина прекращают и назначают инсулин подкожно по 4-6 ЕД каждые 3-4 ч под контролем гликемии. Уровень гликемии поддерживают в пределах 8-10 ммоль/л.

При сочетании кетоацидотической комы с инфекционными заболеваниями доза вводимого внутривенно инсулина составляет 12 ЕД/ч (М. И. Балаболкин, 1994).

Изложенная методика инсулинотерапии считается наиболее эффективной и безопасной. Внутривенное введение инсулина в начале лечения обеспечивает его поступление в кровоток в условиях дегидратации и низкого АД, а малые дозы инсулина предохраняют от резкого снижения уровня гликемии, усугубляющего гипокалиемию и приводящего к развитию отека мозга.

1.1.2. Частые внутримышечные инъекции малых доз инсулина

По эффективности метод внутримышечных инъекций несколько уступает внутривенной инфузии инсулином, однако он значительно проще и не требует применения дозатора лекарственных средств.

Лечение начинают с внутримышечного введения 20 ЕД инсулина, лучше в дельтовидную мышцу плеча. В последующем каждый час внутримышечно вводят 6-8 ЕД инсулина. Если при внутримышечном введении инсулина в течение 2 ч гликемия не снижается, то необходимо перейти на внутривенное капельное введение.

ние инсулина. После достижения уровня гликемии 11 ммоль/л назначают инсулин подкожно по 4-6 ЕД каждые 3-4 ч.

После того как больной начнет принимать пищу и жидкость внутрь, переходят на дробное введение необходимых доз инсулина с таким расчетом, чтобы на 2-3-и сутки в случае ликвидации причины, вызывающей кетоацидоз, больной получал обычные для него дозы инсулина.

1.2. Усиленная регидратация организма

При гиперкетонемической коме дефицит внутри- и внеклеточной жидкости составляет 10-15% массы тела, т.е. около 6-8 л. Однако ликвидировать имеющийся дефицит жидкости в организме в первые 6-8 ч от начала лечения не представляется возможным. Слишком быстрая регидратация может привести к острой левожелудочковой недостаточности, отеку легких, мозга, а также стать причиной чрезмерно быстрого снижения гликемии. Поэтому вводить жидкости в организм больного следует с определенной скоростью. Регидратация начинается одновременно с инсулинотерапией путем введения внутривенно изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера. В течение 1-го часа вводится внутривенно капельно 1.5 л изотонического раствора натрия хлорида или раствора Рингера; в течение 2-го часа — 1 л; в течение 3-го и 4-го часов — по 0.5 л; в дальнейшем — по 0.25-0.3 л каждый час в течение 8 ч. Инфузионная терапия проводится под контролем диуреза, который должен быть не менее 40-50 мл/ч. После достижения уровня гликемии 11.1-14 ммоль/л целесообразно подключить введение 5% раствора глюкозы, что будет способствовать угнетению кетогенеза, уменьшать энергетическое голодание клеток и позволит избежать синдрома гипогликемии. Некоторые эндокринологи рекомендуют перейти на внутривенное капельное вливание 5% раствора глюкозы уже при достижении уровня гликемии 16.8 ммоль/л.

Общее количество жидкости, перелитой за 12 ч лечения, должно составлять около 6-7 л. У больных престарелого возраста при наличии заболеваний сердца интенсивная регидратация допустима только при наличии непрерывного контроля за ЦВД.

Если уровень натрия в плазме крови превышает 150 ммоль/л, а осмолярность плазмы крови более 300 мосм/л, следует вводить вместо изотонического раствора натрия хлорида гипотонический его раствор (0.45%) до снижения величины натрия в крови и уменьшения осмолярности плазмы.

При исходном низком АД целесообразно вначале внутривенно перелить 150-200 мл нативной плазмы, после чего приступить к вливанию раствора Рингера или изотонического раствора натрия хлорида. Для уменьшения интоксикации целесообразно во время регидратации больного ввести 400 мл гемодеза.

1.3. Восстановление электролитного баланса

1.3.1. Борьба с гипокалиемией

Дефицит калия при выраженном диабетическом кетоацидозе составляет более 300 ммоль. Гипокалиемия и снижение внутриклеточного содержания калия обусловлены избыточной экскрецией калия с мочой вследствие осмотического диуреза и вторичного гиперальдостеронизма, развивающегося в связи с дегидратацией. Рвота и диарея, которые часто наблюдаются при гиперкетонемической прекоме и коме, также способствуют потере калия. Недостаток калия в тканях очень опасен, так как вызывает нарушение ритма сердца, слабость или паралич межреберных мышц с асфиксией, атонию желудка и кишечника вплоть до паралитического илеуса. Таким образом, коррекция нарушений обмена калия является важнейшим мероприятием при выведении больного из гиперкетонемической комы. Следует иметь в виду, что при гиперкетонемической коме имеется дефицит внутриклеточного калия. Исходная же концентрация калия в крови больного до начала лечения практически никогда не бывает пониженной: она в пределах нормы или повышена (М. И. Балаболкин, 1994). Регидратационная терапия, уменьшение гипергликемии и ацидоза способствуют быстрому возврату ионов калия в клетки, в связи с чем концентрация калия в плазме крови быстро снижается. Для профилактики осложнений, связанных с тканевым дефицитом калия, необходимо поддерживать его концентрацию в плазме крови в пределах от 4 до 5 ммоль/л.

Если при поступлении в клинику уровень калия в крови больного нормален или понижен, внутривенное введение раствора калия хлорида начинают немедленно, т.е. одновременно с началом инфузионной и инсулиновой терапии, так как и та и другая вызывают быстрое снижение калиемии. Введение калия должно проводиться под контролем его содержания в крови, проверять которое необходимо каждый час.

Для внутривенных вливаний калия хлорид выпускается в виде 4% раствора по 50 мл в ампулах или флаконах, для лечения лучше пользоваться 1-2% раствором, поскольку внутривенная инфузия более концентрированных растворов вызывает резкую боль и спазм вены, в которую вливается раствор, а также асептические флебиты. Чтобы получить 2% раствор калия хлорида, надо к 50 мл 4% раствора калия хлорида добавить 50 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. 1 г калия хлорида содержит 13.4 ммоль калия, следовательно, в 100 мл 2% раствора калия хлорида содержится 26.8 ммоль калия.

Начальная доза калия хлорида, вводимого внутривенно капельно, составляет 20 ммоль/ч (1.5 г/ч) в течение 4-5 ч, а затем он вводится по 0.5 г/ч. Таким образом, если использовать 2% раствор калия хлорида, то его надо вводить по 75 мл/ч (скорость 25 капель

в минуту) в течение 4-5 ч, а затем по 25 мл/ч (скорость 8-10 капель в минуту). Если в процессе вливания калия хлорида уровень калия в крови будет:

- ниже 3 ммоль/л — дозу увеличивают до 39 ммоль/ч (3 г/ч) или до 150 мл/ч 2% раствора калия хлорида (скорость вливания 50 капель в минуту);
- 3-4 ммоль/л — дозу увеличивают до 26 ммоль/ч (2 г/ч) или до 100 мл/ч 2% раствора калия хлорида (скорость вливания 33 капли в минуту);
- 5-6 ммоль/л — дозу уменьшают до 13 ммоль/ч (1 г/ч) или до 50 мл/ч 2% раствора калия хлорида (скорость вливания 16 капель в минуту);
- более 6 ммоль/л (или при наличии анурии) — вливание калия хлорида прекращают.

1.3.2. Борьба с другими электролитными нарушениями

При гиперкетонемической коме развивается дефицит фосфатов вследствие их избыточного выделения через ЖКТ и почки. Дефицит фосфатов в организме является одной из причин тканевой гипоксии, а также анорексии, общей слабости, утомляемости, болей в костях и нарушения функции почек.

Заместительную терапию фосфорсодержащими препаратами необходимо начинать уже в ранней стадии гиперкетонемической комы одновременно с введением калия. С этой целью вводится внутривенно капельно калия фосфат со скоростью 10 ммоль/ч. В качестве доступного средства, содержащего фосфаты и позволяющего скорректировать гипофосфатемию, следует рекомендовать употребление молока.

При гиперкетонемической коме развивается также дефицит магния. Гипомагниемия проявляется тошнотой, анорексией, апатией, аритмией сердца и судорогами мышц. Для коррекции дефицита магния производят внутривенные вливания 5-10% раствора магния сульфата по 6-8 мл в течение 3 ч под контролем АД. В последующие дни при снижении концентрации магния в крови препарат вводят внутримышечно по 6 мл 1 раз в день (обычно достаточно 4-5 инъекций).

Коррекция нарушений обмена натрия и хлоридов достигается в процессе регидратации введением изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера.

1.4. Восстановление нормального КЩР

Показанием к введению раствора натрия гидрокарбоната служат уменьшение pH крови ниже 7, уменьшение содержания бикарбонатов в крови до 5 ммоль/л и менее (норма — 20-24 ммоль/л), наличие дыхания Куссмауля.

Рекомендуется применять 2.5% раствор натрия гидрокарбоната, который вводят внутривенно со скоростью 100 ммоль/ч (т.е. приблизительно 340 мл/ч). 1 г натрия гидрокарбоната соответствует 11.9 ммоль. Введение прекращается при pH 7 или более. В среднем за сутки приходится ввести около 400-600 мл 2.5% раствора натрия гидрокарбоната. Для предупреждения возможной гипокалиемии во время введения натрия гидрокарбоната на каждые 100 ммоль его дополнительно вводят 13-20 ммоль калия хлорида (т.е. 50-70 мл 2% раствора калия хлорида или 25-35 мл 4% раствора калия хлорида). Раствор натрия гидрокарбоната следует вводить отдельно от всех других веществ.

Для борьбы с ацидозом можно применять трисамин внутривенно капельно со скоростью 20 капель в минуту в дозе не более 1.5 г/кг (500 мл в течение суток).

Для уменьшения ацидоза применяют также внутривенное введение 100 мг кокарбоксилазы и ингаляции увлажненного кислорода.

1.5. Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы

Для нормализации АД применяется внутривенное капельное вливание полиглюкина, плазмы, 40-80 мг допмина в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 20 капель в минуту. В случае резистентного коллапса можно вводить внутривенно 30-60 мг преднизолона. При развитии явлений сердечной недостаточности вводится внутривенно медленно 0.5 мл 0.05% раствора строфантина в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида.

1.6. Восстановление запасов глюкозы в организме

Восстановление запасов глюкозы (гликогена) в организме — это заключительный этап лечения гиперкетонемической комы. После снижения гликемии до уровня 13 ммоль/л рекомендуется внутривенное капельное введение 5% раствора глюкозы с добавлением 1 ЕД инсулина на каждые 100 мл. Инфузии раствора глюкозы производят в количестве 500 мл в течение 4 ч, за сутки можно ввести около 100-300 г глюкозы (т.е. около 2-3 л 5% раствора глюкозы). Введение глюкозы на фоне продолжающейся инсулинотерапии способствует увеличению запасов гликогена в печени, предупреждает развитие гипогликемии. Вместо изотонического 5% раствора глюкозы в заключительной стадии лечения гиперкетонемической комы можно использовать раствор Батлера, в состав которого входят: 1.74 г натрия хлорида, 0.87 г калия фосфата, 1.49 г калия хлорида, 0.24 г магния хлорида, 50 г глюкозы на 1 л воды. Ингредиенты, входящие в состав раствора, способствуют восстановлению как энергетического, так и электролитного баланса.

1.7. Лечение патологических состояний, вызвавших гиперкетонемическую кому, симптоматическое лечение

Устранение этиологических факторов, вызвавших гиперкетонемическую кому, способствует быстрейшему ее купированию. Необходимо проводить антибактериальную терапию при наличии инфекционно-воспалительных заболеваний, лечить шок, инфаркт миокарда, производить трансфузию эритроцитов при тяжелой анемии, вентиляцию легких при тяжелой дыхательной недостаточности, гипоксии. Олигурия и признаки почечной недостаточности являются показанием к внутривенному введению 50–100 мг фуросемида. В случае нарастающей почечной недостаточности может понадобиться проведение сеансов гемодиализа.

В связи с выраженной склонности больных в гиперкетонемической коме к гиперкоагуляции и развитию ДВС-синдрома рекомендуется внутривенное введение 5000 ЕД гепарина каждые 6–8 ч под контролем коагулограммы.

Опасным осложнением гиперкетонемической комы является отек головного мозга. При его развитии производится дегидратация головного мозга путем внутривенного введения 10 мл 2.4% раствора эуфиллина в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, 80 мг фуросемида, в очень тяжелых случаях может понадобиться люмбальная пункция. Лечение отека мозга производится совместно с невропатологом.

В восстановительном периоде, примерно на протяжении недели после купирования гиперкетонемической комы, часто развиваются выраженные тотальные отеки, связанные с расстройством регуляции водно-электролитного обмена, и нарушения аккомодационной функции хрусталика (гиперметропия или миопия). Обычно эти осложнения проходят самостоятельно, можно применить антагонисты альдостерона — верошпирон, альдактон.

У некоторых больных после перенесенной гиперкетонемической комы на долгое время (недели, месяцы) может сохраниться инсулинорезистентность.

Самым стойким и опасным осложнением гиперкетонемической комы является посткоматозная нейропатия с поражением как соматической, так и вегетативной нервной системы. Ее развитие, вероятно, связано с предшествовавшей, скрыто или явно протекавшей, диабетической полинейропатией. Посткоматозная нейропатия может проявляться атонией желудка, кишечника, желчевыводящих путей, мочевого пузыря, парезом конечностей или сенсорными нарушениями (расстройствами чувствительности по стволовому типу). В случае нарушения моторной функции ЖКТ можно получить положительный эффект при лечении прозеринном, цизапридом, церукалом.

2. Лечение гипергликемической неацидотической гиперосмолярной комы

Гипергликемическая гиперосмолярная кома — грозное осложнение сахарного диабета, являющееся следствием дефицита инсулина, характеризующееся дегидратацией, гипергликемией, гиперосмолярностью, приводящее к тяжелым нарушениям функции органов и систем и потере сознания, отличающееся отсутствием кетоацидоза.

Гиперосмолярная кома чаще встречается у лиц пожилого возраста, страдающих ИНСД, на фоне недостаточного лечения или при нераспознанном ранее заболевании.

Лечение гипергликемической гиперосмолярной комы проводится в отделении интенсивной терапии и реанимации. Организационные мероприятия и перечень лабораторных обследований те же, что при гиперкетонемической коме.

2.1. Борьба с дегидратацией

В связи с гиперосмолярностью крови для регидратации применяется гипотонический 0.45% раствор натрия хлорида. Дефицит жидкости в организме при гиперосмолярной коме составляет около 9–12 л. В течение 1-го часа больному вводится 1.5–2 л гипотонического раствора натрия хлорида, в течение 2-го и 3-го часов — по 1 л, а далее — 500–750 мл/ч. В течение суток больному вводится около 8 л жидкости. Во время вливаний гипотонического раствора натрия хлорида контролируют уровень натрия в крови и величину осмолярности крови, при нормализации этих показателей через 3–4 ч от начала регидратации переходят на внутривенное вливание изотонического раствора натрия хлорида или раствора Рингера. Внутривенное введение жидкостей следует проводить под тщательным контролем ЦВД, особенно у пожилых людей, во избежание сердечной недостаточности, отека головного мозга.

2.2. Устранение дефицита инсулина

Инсулинотерапия гиперосмолярной комы также проводится малыми дозами инсулина, вводимыми внутривенно капельно. Используются препараты инсулина быстрого, но короткого действия (инсулрап, инсулин-актрапид, моносинсулин и др.). Методика введения инсулина такая же, как при выведении больного из гиперкетонемической комы. При гиперосмолярной коме чувствительность к инсулину выше, чем при гиперкетонемической, поэтому для выведения больного из комы обычно требуются меньшие суммарные дозы инсулина.

2.3. Коррекция электролитных расстройств

Для больных в гиперосмолярной коме наиболее характерны гипонатриемия, развивающаяся в ходе регидратации, и гипернатриемия. Коррекция дефицита калия проводится так же, как при лечении гиперкетонемической комы, гипернатриемия устраняется при регидратации гипотоническим раствором натрия хлорида.

2.4. Восполнение запасов глюкозы и гликогена

Восполнение запасов глюкозы и гликогена производится так же, как при лечении гиперкетонемической комы.

2.5. Устранение гиперкоагуляции

Для профилактики тромбозов и улучшения микроциркуляции необходимо введение гепарина. В первые 3 ч в сочетании с гипотоническим раствором натрия хлорида внутривенно вводится до 6000-10,000 ЕД гепарина, в дальнейшем гепарин вводится под кожу живота под контролем коагулограммы, обычно по 4000-5000 ЕД 4 раза в сутки.

2.6. Профилактика отека мозга

Летальный исход при гиперосмолярной коме на фоне лечения может быть обусловлен отеком мозга, развивающимся в результате быстрого изменения осмотического градиента между кровью и спинномозговой жидкостью и обычно наблюдающимся при быстром снижении уровня глюкозы в крови под влиянием больших доз инсулина или избыточном введении гипотонического раствора натрия хлорида. В целях предупреждения отека мозга и для коррекции метаболизма в клетках ЦНС внутривенно вводится 30-50 мл 1% раствора глютаминовой кислоты, назначается лечение пир-ацетамом, проводится оксигенотерапия.

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении гиперосмолярной комы, летальность при ней остается высокой и достигает 15-60%.

3. Лечение гиперлактацидемической комы

Гипергликемическая гиперлактацидемическая кома — осложнение сахарного диабета, развивающееся вследствие дефицита инсулина и накопления в крови большого количества молочной кислоты, что ведет к тяжелому ацидозу и потере сознания.

Лечение гиперлактацидемической комы проводится в отделении интенсивной терапии и реанимации. Организационные мероприятия и перечень необходимых лабораторных исследований те же, что при гиперкетонемической коме.

3.1. Коррекция ацидоза

При резко выраженном ацидозе вначале внутривенно вводится 45 ммоль (3.78 г) натрия гидрокарбоната (151 мл 2.5% раствора). Далее в течение 3-4 ч надо ввести внутривенно до 180 ммоль (15.1 г) натрия гидрокарбоната (604 мл 2.5% раствора). Во время инфузии осуществляется постоянный контроль ЭКГ, ЦВД, уровня калия в крови, рН крови. Введение натрия гидрокарбоната противопоказано при инфаркте миокарда, сердечно-сосудистой недостаточности (из-за содержания в растворе ионов натрия, увеличивающих задержку жидкости). В этих случаях применяют трисамин. Он проникает в клетки тканей быстрее, чем натрия гидрокарбонат. Трисамин вводится внутривенно в виде 3.66% раствора 500 мл/ч (120 капель в минуту), максимальная доза препарата не должна превышать 1.5 г/кг в сутки.

Для уменьшения ацидоза применяется также введение внутривенно метиленового синего (он связывает водородные ионы) в виде 1% раствора из расчета 1-5 мг/кг. Эффект наступает через 2-6 ч и продолжается до 14 ч. Имеются сообщения об успешном лечении лактатацидоза дихлорацетатом, который активирует пируватдегидрогеназу, вследствие чего увеличивается превращение лактата в пируват. Полезны также ингаляции увлажненного кислорода и внутривенное введение 100 мг кокарбоксилазы 2 раза в день.

3.2. Инсулинотерапия

Для стимуляции аэробного гликолиза рекомендуется введение небольших доз инсулина 2-4 ЕД в час под ежечасным контролем гликемии. Целесообразно вместе с инсулином вводить раствор глюкозы (8 ЕД инсулина на 500 мл 5% раствора глюкозы).

3.3. Борьба с сердечно-сосудистой недостаточностью

Борьба с сердечно-сосудистой недостаточностью производится так же, как при лечении гиперкетонемической комы (введение внутривенно капельно полиглюкина, допмина, кордиамина, при необходимости — строфантина).

4. Лечение гипогликемической комы

Гипогликемическая кома — кома, развивающаяся вследствие резкого снижения содержания глюкозы в крови и выраженного энергетического дефицита в головном мозге.

Лечение прекоматозного состояния.

Больной должен принять внутрь 50-100 г сахара, растворенного в теплой воде или чае, конфеты, мед, варенье, 100 г белого хлеба, печенья, т.е. легко всасывающиеся углеводы. Можно ввести внутривенно 20 мл 40% раствора глюкозы.

Лечение коматозного гипогликемического состояния.

Необходимо сразу ввести внутривенно 60 мл 40% раствора глюкозы, при отсутствии эффекта через 3 мин это введение следует повторить. Если больной не пришел в сознание, производится внутривенное капельное введение 5% раствора глюкозы до восстановления сознания, при отсутствии противопоказаний подкожно вводится 0.5 мл 0.1% раствора адреналина, 1-2 мл глюкагона внутривенно или внутримышечно. При затянувшейся гипогликемической коме следует ввести внутривенно 30-60 мг преднизолона. При длительном отсутствии сознания проводятся мероприятия по борьбе с отеком головного мозга: внутривенно капельно вводится 15-20% раствор маннитола в дозе 0.5-1.0 г/кг, внутривенно струйно — 60-80 мг лазикса, показаны ингаляции увлажненного кислорода. В случае остановки дыхания больной переводится на управляемую вентиляцию легких.

После выведения больного из гипогликемической комы рекомендуется применять средства, улучшающие микроциркуляцию и метаболизм в клетках ЦНС (глутаминовая кислота, аминалон, стугерон, кавинтон, церебролизин) в течение 3-6 недель.

Лечение диффузного токсического зоба

Диффузный токсический зоб — аутоиммунное заболевание щитовидной железы, развивающееся у генетически предрасположенных к нему лиц, характеризующееся диффузным увеличением и гиперфункцией щитовидной железы, а также токсическими изменениями органов и систем вследствие гиперпродукции тиреоидных гормонов (тиреотоксикоз).

Лечебная программа при диффузном токсическом зобе.

1. Лечение тиреостатическими средствами.
2. Лечение глюкокортикоидами.
3. Иммуномодулирующая терапия.
4. Лечение β -адреноблокаторами.
5. Лечение радиоактивным йодом.
6. Хирургическое лечение.
7. Симптоматическое лечение.
8. Лечение офтальмопатии.
9. Диспансеризация.

1. Лечение тиреостатическими средствами

1.1. Лечение мерказолилом

Мерказолил (тиамазол, метилмазол, карбимазол) — производное имидазола, выпускается в таблетках по 0.005 г.

Механизм действия мерказолила:

- блокирует образование тиреоидных гормонов на уровне взаимодействия моно- и диiodтирозина, а также тормозит йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина;
- оказывает иммуномодулирующее действие, улучшает функцию Т-лимфоцитов-супрессоров, снижает титры антитиреоидных антител.

Мерказолил назначается в следующих дозах: при легкой степени — 30 мг в сутки; при тиреотоксикозе средней тяжести и тяжелом суточные дозы мерказолила достигают 40-60 мг. Указанные суточные дозы распределяются на 4 приема и в течение 2-3.5 не-

дель приводят к уменьшению симптомов тиреотоксикоза, увеличению массы тела.

С момента наступления эутиреоза доза мерказолила постепенно снижается, приблизительно по 5 мг каждые 7 дней, и доводится до поддерживающей, обычно составляющей 2.5-10 мг в день. Прием поддерживающей дозы мерказолила продолжается до 1-1.5 лет. Преждевременная отмена препарата приводит к рецидиву тиреотоксикоза и необходимости назначать вновь высокие дозы мерказолила (чаще у носителей HLA- B₈ и DR₃). Существует точка зрения о возможности отмены мерказолила через 6 месяцев, если сохраняется эутиреоз в течение этого срока.

Побочные действия мерказолила:

- развитие лейкопении и агранулоцитоза; последний развивается обычно у лиц в возрасте старше 40 лет в 0.5% случаев; для своевременного выявления лейкопении необходимо исследовать кровь при суточной дозе мерказолила более 30 мг 1 раз в 10 дней, при поддерживающей дозе — 1 раз в месяц;
- аллергические реакции в виде эритемы, зудящих красных пятен, крапивницы (у 5% больных);
- зобогенный эффект (увеличение размеров щитовидной железы в ходе лечения мерказолилом) и увеличение экзофтальма; эти побочные эффекты обусловлены повышением продукции тиреоидного гормона (по принципу обратной связи) при подавлении синтеза тиреоидных гормонов мерказолилом.

При развитии лейкопении назначаются *стимуляторы лейкопоэза* (метилурацил по 0.5 г 3 раза в день, нуклеиновокислый натрий по 0.1 г 3 раза в день, пентоксил по 0.2 г 3 раза в день) в течение 2-3 недель. При отсутствии эффекта от стимуляторов лейкопоэза назначается *преднизолон* по 15-20 мг в сутки.

При развитии зобогенного эффекта или усилении экзофтальма в целях подавления гиперпродукции тиреотропина к лечению мерказолилом на фоне эутиреоидного состояния добавляют небольшие дозы тиреоидных препаратов (тироксин по 25 мкг 2 раза в день). При развитии зобогенного эффекта мерказолила можно также применять таблетки "Микройод" (см. далее).

1.2. Лечение калия перхлоратом

Калия перхлорат выпускается в таблетках по 0.25 г.

Механизм действия: калия перхлорат поглощается щитовидной железой и конкурирует с йодом за связывание с йодоконцентрирующей системой щитовидной железы. Тем самым блокируется поглощение ею йода, что приводит к уменьшению продукции тироксина и трийодтиронина и снижению поступления этих гормонов в кровь.

По эффективности калия перхлорат уступает мерказолилу. Препарат применяется преимущественно для лечения легких и средней тяжести форм тиреотоксикоза при непереносимости мерказолила или наличии лейкопении.

Схема лечения калия перхлоратом: принимается внутрь в суточной дозе 800-1000 мг в течение 6 недель, затем по 600 мг в сутки в течение 4 недель, далее по 400 мг в сутки до устранения симптомов тиреотоксикоза, в дальнейшем — 200-400 мг в сутки на протяжении 1 года.

Г. А. Котова (1991) рекомендует применять калия перхлорат при легких формах заболевания в дозе 0.5-0.75 г в сутки, при формах средней тяжести — 1-1.5 г.

Калия перхлорат может вызывать такие же побочные действия, как и мерказолил.

1.3. Лечение лития карбонатом

Лития карбонат выпускается в таблетках по 0.3 г.

Механизм действия лития карбоната заключается в снижении стимулирующего действия на щитовидную железу тиреотропина и тиреостимулирующих антител, что ведет к снижению продукции тироксина и трийодтиронина и уменьшению содержания их в крови.

Лития карбонат преимущественно применяется при непереносимости мерказолила и назначается в суточной дозе 900-1500 мг.

Побочные действия препарата выражаются в повышенной жажде, сонливости, нарушении ритма сердца, диарее, усилении тремора пальцев рук. При появлении побочных эффектов препарата необходимо сделать перерыв на 1-2 дня и далее применять его в уменьшенной дозе. Целесообразно проводить лечение тиреотоксикоза лития карбонатом под контролем содержания его в крови. Побочные явления лития карбоната развиваются при концентрации его в крови более 1.6 мэкв/л. Эффективная терапевтическая концентрация иона лития в крови составляет 0.4-0.8 мэкв/л, что редко приводит к нежелательным побочным реакциям.

1.4. Лечение препаратами микройода

Механизм действия препаратов микройода:

- блокирование выделения тиреотропного гормона аденогипофизом;
- уменьшение образования тиреоидных гормонов в щитовидной железе;
- уменьшение кровенаполнения щитовидной железы;
- уменьшение чувствительности щитовидной железы к влиянию тиреостимулирующих антител.

В настоящее время в качестве препарата микройода применяется раствор Люголя и реже — таблетки “Микройод”.

Раствор Люголя для внутреннего применения имеет следующий состав: йод — 1 г, калия йодид — 2 г, дистиллированная вода — до 20 мл.

Показания к назначению раствора Люголя:

- предоперационная подготовка (в целях уменьшения кровенаполнения щитовидной железы и, следовательно, снижения кровопотери во время операции) — раствор Люголя назначается по 10 капель (на молоке) 3 раза в день в течение 10-14 дней;
- тиреотоксический криз; в этом случае раствор Люголя вводится внутривенно капельно с предварительной заменой калия йодида на натрия йодид (методика изложена в гл. “Лечение тиреотоксического криза”);
- крайне тяжелое течение тиреотоксического зоба с выраженным поражением сердца или психозом; в этом случае раствор Люголя используется на фоне лечения мерказолилом в качестве быстро купирующего тиреотоксикоз средства. Назначается раствор Люголя по 20 капель в день на фоне приема мерказолила в суточной дозе 100 мг; указанные дозы препаратов применяются в течение 5 дней, затем ежедневно дозу раствора Люголя уменьшают на 1 каплю и постепенно отменяют, а дозу мерказолила постепенно снижают до 40-60 мг в сутки.

Эффект от лечения раствором Люголя наступает быстро — уже через 7-10 дней, однако в дальнейшем симптомы тиреотоксикоза рецидивируют. В связи с такой особенностью раствор Люголя при лечении крайне тяжелых форм тиреотоксикоза назначается только на фоне приема мерказолила.

Semenkovich (1992) рекомендует применять насыщенный раствор калия йодида, который содержит 750 мг вещества в 1 мл. Его назначают по 2 капли 3 раза в сутки.

Таблетки “Микройод” имеют следующий состав: йод — 0.0005 г, калия йодид — 0.005 г, порошок корневищ с корнями валерианы — 0.05 г. Применяются для уменьшения зобогенного эффекта тиреостатических препаратов по 1 таблетке 2-3 раза в день курсами по 20 дней с 10-20-дневными перерывами.

Противопоказаниями к применению препаратов йода являются туберкулез легких, нефриты, фурункулез, угревая сыпь, хроническая пиодермия, геморрагические диатезы, крапивница, беременность, повышенная чувствительность к йоду.

2. Лечение глюкокортикоидами

Глюкокортикоиды при диффузном токсическом зобе оказывают следующее действие:

- проявляют иммунодепрессантный эффект, тормозят образование иммуноглобулинов, стимулирующих функцию щитовидной железы, и таким образом снижают продукцию тироксина и трийодтиронина;
- уменьшают превращение тироксина в трийодтиронин;
- уменьшают лимфоидную инфильтрацию щитовидной железы.

Глюкокортикоиды назначают при диффузном токсическом зобе по следующим показаниям:

- тяжелое течение заболевания с выраженным увеличением щитовидной железы и значительным экзофтальмом; лечение глюкокортикоидами позволяет быстрее купировать тиреотоксикоз и на фоне приема мерказолила быстрее вызвать эутиреоидное состояние меньшими суточными дозами препарата, что уменьшает его зобогенный эффект;
- выраженная лейкопения, развившаяся на фоне лечения мерказолилом и не поддающаяся лечению стимуляторами лейкопоза (при невозможности отменить мерказолил);
- тиреотоксический криз, тиреотоксическая офтальмопатия;
- отсутствие эффекта от лечения тиреостатическими средствами.

Чаще всего применяется преднизолон в суточной дозе 15-30 мг.

При лечении глюкокортикоидами следует учитывать циркадный ритм секреции эндогенных глюкокортикоидов надпочечниками. Рекомендуется большую часть суточной дозы преднизолона принять в 7-8 ч утра (время максимальной секреции эндогенных глюкокортикоидов). Обычно назначают $\frac{2}{3}$ суточной дозы преднизолона в 7-8 ч утра, а $\frac{1}{3}$ — в 11 ч дня.

Для предупреждения угнетения коры надпочечников рекомендуется применять альтернирующую или интермиттирующую методику лечения.

Альтернирующая терапия заключается в назначении 48-часовой дозы глюкокортикоидов утром через день. При такой методике лечения стимулируется продукция адренокортикотропина и сохраняется способность надпочечников адекватно реагировать на стрессовую ситуацию, уменьшается риск развития атрофии коры надпочечников. В день, когда преднизолон не применяется, можно назначить этимизол внутрь по 0.1 г 2-3 раза в день под контролем АД — препарат стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и может значительно повысить АД.

Интермиттирующая терапия заключается в чередовании 3-4 дней приема глюкокортикоидов с 3-4-дневными перерывами. Однако этот метод не всегда эффективен при тяжелом диффузном токсическом зобе.

Лечение глюкокортикоидами продолжается до наступления эутиреоидного состояния, затем доза преднизолонa постепенно снижается под контролем общего состояния больного приблизительно на 2,5-5 мг в неделю и в дальнейшем препарат отменяется. Если снижение дозы преднизолонa вызывает усиление симптомов тиреотоксикоза, необходимо вернуться к прежней дозе.

Побочные эффекты при лечении глюкокортикоидами описаны в гл. "Лечение бронхиальной астмы".

3. Иммуномодулирующая терапия

Иммуномодулирующая терапия является обязательной в комплексном лечении диффузного токсического зоба. Целью этой терапии является нормализация функции иммунной системы.

В качестве иммуномодулирующих применяются следующие лекарственные средства.

Натрий нуклеиновокислый — назначается в порошках по 0,1 г 4 раза в день в течение 3-4 недель. Препарат хорошо переносится, не оказывает побочных действий, во время лечения натрием нуклеиновокислым не требуется тщательного контроля за состоянием иммунной системы.

Тимомиметики — иммуномодуляторы, полученные из тимуса, содержат биологически активные вещества, нормализующие работу иммунной системы.

Тималин — регулирует соотношение В- и Т-лимфоцитов, стимулирует реакции клеточного иммунитета, повышает функцию Т-лимфоцитов-супрессоров, усиливает фагоцитоз. Препарат вводят внутримышечно по 10-30 мг в сутки в течение 5-20 дней. Курс лечения повторяют через 3 месяца.

Т-активин — нормализует количество Т-лимфоцитов и их функцию, в том числе и Т-супрессоров, стимулирует продукцию α - и γ -интерферона. Препарат вводят подкожно по 1 мл (100 мкг) в течение 5-6 дней на ночь, затем повторяют введение по 1 мл через 7 дней, делают 5-6 инъекций.

М. И. Балаболкин рекомендует применять Т-активин по 1 мл 0,01% раствора подкожно 1 раз в день в течение 5 дней, затем повторять курсы 4-5 раз с интервалами 3-4 недели.

Зимозан — биополимер, выделенный из оболочек дрожжевых клеток, стимулирует кроветворение и функцию Т-лимфоцитов. Препарат вводится внутримышечно по 1 мл 0,1% раствора 1 раз в день в течение 10-14 дней.

Диуцифон — стимулирует функцию Т-лимфоцитов-супрессоров, назначается в таблетках по 0,1 г 3 раза в день в течение 3 дней, затем перерыв на 4 дня, далее повторяется 4-дневный курс, всего проводится 4 курса.

Декарис (левамизол) — стимулирует функцию Т-лимфоцитов-супрессоров, назначается по 150 мг 1 раз в день в течение 5 дней. Повторные курсы проводятся через 2-3 недели 2-4 раза.

Необходимо помнить о возможной лейкопении при лечении декарисом. Лечение следует проводить под контролем количества лейкоцитов в крови. Улучшение показателей состояния иммунной системы наиболее четко проявляется под влиянием декариса у лиц молодого возраста.

В ходе лечения тимомиметиками, диуцифоном, декарисом необходимо проверять функциональное состояние иммунной системы.

В лечении больных диффузным токсическим зобом в качестве иммуномодулирующих методов применяются *гемосорбция* и *плазмаферез*. Гемосорбция (особенно имунсорбция) и плазмаферез позволяют быстро выводить из организма тиреостимулирующие иммуноглобулины и избыток тиреоидных гормонов. Эти методы лечения применяются при тяжелом течении токсического зоба и тяжелой офтальмопатии.

Имеются наблюдения о положительном эффекте *циклоспорина А* при диффузном токсическом зобе, особенно при развитии офтальмопатии. Препарат подавляет продукцию тиреостимулирующих антител, назначается внутримышечно по 5-10 мг в сутки в течение 2-3 месяцев под контролем общего анализа крови, содержания в крови аланиновой аминотрансферазы, креатинина, мочевины.

4. Лечение β -адреноблокаторами

Механизм действия β -адреноблокаторов при диффузном токсическом зобе:

- блокируют β_1 -адренорецепторы миокарда, что уменьшает воздействие симпатической нервной системы на сердце, снижает тахикардию и потребность миокарда в кислороде;
- обладают мембранодепрессантным действием, блокируют поступление ионов натрия в кардиомиоцит, вследствие чего проявляется антиаритмический эффект;
- снижают АД;
- уменьшают периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин;
- оказывают седативное действие.

β -Адреноблокаторы назначаются на фоне антитиреоидной терапии при любой форме диффузного токсического зоба, особенно тяжелой, а также при сочетании диффузного токсического зоба с гипертонической болезнью и аритмиями сердца.

Наиболее активным препаратом является *пропранолол* (анаприлин, индерал). М. И. Балаболкин считает, что для достижения клинического эффекта достаточно принимать пропранолол в суточной дозе 40-100 мг. По мнению Н. Т. Старковой, одновремен-

но с анти тиреоидными препаратами можно назначать пропранолол в суточной дозе 160 мг (по 40 мг 4 раза в день внутрь).

Можно применять аналогичные препараты *тразикор* или *обзидан* в той же дозе.

Удобен для приема β -адреноблокатор продленного действия *коргард* в таблетках по 40 мг. Длительность действия коргарда — 12 ч, его принимают по 1-2 таблетки 2 раза в день.

Более целесообразно применять β -адреноблокаторы кардиоселективного действия, блокирующие β_1 -адренорецепторы миокарда и не влияющие на β_2 -адренорецепторы бронхов, а следовательно, не ухудшающие бронхиальную проходимость. К таким препаратам относятся *спесикор* и *корданум*. Они выпускаются в таблетках по 0.05 г и назначаются по 1 таблетке 3-4 раза в день. При отсутствии эффекта можно повысить дозу до 2 таблеток 3-4 раза в день.

Лечение β -адреноблокаторами проводится в указанных дозах до нормализации ЧСС, улучшения общего состояния, затем можно приступить к постепенному уменьшению доз.

Побочные действия β -адреноблокаторов:

- бронхоспазм (не характерен для кардиоселективных β -адреноблокаторов);
- синусовая брадикардия и замедление атриовентрикулярной проводимости;
- повышение содержания холестерина и триглицеридов в крови;
- снижение содержания глюкозы в крови;
- неврологические, психотические нарушения: депрессия, ухудшение памяти, ночные кошмары, иногда галлюцинации.

Более подробно о побочных действиях β -адреноблокаторов см. в гл. "Лечение ишемической болезни сердца".

Противопоказаниями к назначению β -адреноблокаторов являются: нарушения бронхиальной проводимости, выраженная недостаточность кровообращения, атриовентрикулярная блокада.

5. Лечение радиоактивным йодом

Механизм действия радиоактивного йода (^{131}I) при диффузном токсическом зобе заключается в том, что он накапливается в щитовидной железе, излучает β -частицы, которые ее разрушают, и продукция тиреоидных гормонов снижается.

Показания к лечению диффузного токсического зоба радиоактивным йодом:

- диффузный токсический зоб с тиреотоксикозом средней степени тяжести и тяжелым у лиц в возрасте старше 40-50 лет

при отсутствии эффекта от длительного лечения анти тиреоидными средствами;

- тяжелые формы диффузного токсического зоба с выраженной недостаточностью кровообращения, токсическим гепатитом, психозом;
- наличие сопутствующих заболеваний (инфаркт миокарда, недавно перенесенный инсульт, гипертонический криз и др.), когда оперативное лечение невозможно, а медикаментозное лечение неэффективно;
- рецидивы диффузного токсического зоба после оперативного лечения при отсутствии эффекта от правильно проведенной анти тиреоидной терапии;
- категорический отказ от операции при отсутствии эффекта от правильно проведенной медикаментозной терапии.

Методика лечения. Дозу радиоактивного йода назначают в зависимости от клиники и выраженности тиреотоксикоза. Обычно применяют дробный метод лечения — вначале больному дают 3-4 мКи внутрь, а через 3-4 месяца при необходимости назначают снова такую же дозу или меньшую.

Опасности и осложнения при лечении радиоактивным йодом:

- гипотиреоз (профилактикой гипотиреоза можно считать дробный метод лечения радиоактивным йодом);
- тиреотоксический криз (возникает потому, что щитовидная железа под влиянием радиоактивного йода повреждается и в кровь поступает сразу большое количество тиреоидных гормонов); для профилактики тиреотоксического криза необходимо до назначения радиоактивного йода добиться эутиреоидного состояния анти тиреоидными средствами, установить поддерживающую дозу и на фоне эутиреоза дать радиоактивный йод, после чего продолжить прием поддерживающей дозы мерказолила в течение нескольких месяцев.

Противопоказания к лечению радиоактивным йодом:

- беременность и лактация;
- молодой возраст;
- стойкая лейкопения;
- узловой зоб (в связи с возможной малигнизацией); однако существует мнение о возможности лечения узлового токсического зоба радиоактивным йодом при отсутствии эффекта от анти тиреоидной терапии и при наличии противопоказаний к оперативному лечению.

6. Хирургическое лечение

Методом оперативного лечения является субтотальная резекция щитовидной железы по Николаеву.

Показания:

- тяжелая форма заболевания, а также форма средней тяжести при отсутствии эффекта от правильно проводимой непрерывной антитиреоидной терапии в течение 4–6 месяцев, рецидивы заболевания у молодых людей;
- период беременности и лактация;
- узловые, смешанные формы токсического зоба;
- большая степень увеличения щитовидной железы;
- развитие мерцательной аритмии.

Предоперационная подготовка больных заключается в следующем:

- необходимо провести антитиреоидную терапию до возможно максимального устранения симптомов тиреотоксикоза;
- для уменьшения кровоточивости паренхимы щитовидной железы рекомендуется в течение 2 недель до операции принимать внутрь раствора Люголя по 15–20 капель в день;
- следует провести лечение, направленное на улучшение состояния сердечно-сосудистой системы, печени, нервной системы, общеукрепляющие мероприятия;
- накануне операции назначаются седативные и снотворные средства;
- если больной в предоперационном периоде получал β -адреноблокаторы, недопустима их внезапная отмена, так как это может привести к резкому обострению ИБС у пожилых людей, а в некоторых случаях — к развитию острой надпочечниковой недостаточности; в связи с этим необходимо продолжать прием β -адреноблокаторов как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах;
- при тяжелой форме заболевания и длительном его течении рекомендуется назначить за 2–3 дня до операции прием глюкокортикоидных препаратов (например, преднизолон по 15–20 мг в сутки), а в день операции ввести внутривенно 50–100 мг гидрокортизона гемисукцината.

А. С. Ефимов (1983) рекомендует при тяжелых формах заболевания прием глюкокортикоидов в предоперационном периоде в течение 2–3 недель. Применение глюкокортикоидов в предоперационном и послеоперационном периодах предупреждает развитие острой надпочечниковой недостаточности.

В послеоперационном периоде возможны осложнения:

- парез возвратного нерва и афония (обычно проходят через 3–6 месяцев);
- развитие гипопаратиреоза вследствие удаления паращитовидных желез, их отека или повреждения;
- гипотиреоз; различают гипотиреоз ранний, возникающий вскоре после операции, и поздний, развивающийся через несколько недель после нее; ранний гипотиреоз обусловлен избыточным удалением щитовидной железы, развитие позднего гипотиреоза связано с образованием в организме аутоиммунноглобулинов (аутоантител) в ответ на поступление в кровь тиреоглобулина и белков (антигенов) поврежденной щитовидной железы; образовавшиеся аутоантитела способствуют дальнейшему повреждению щитовидной железы и развитию гипотиреоза;
- развитие тиреотоксического криза вследствие повреждения щитовидной железы и поступления в кровь большого количества тиреоидных гормонов; во избежание тиреотоксического криза больных надо оперировать после достижения эутиреоидного состояния антитиреоидными средствами и после операции продолжать прием мерказолила в поддерживающих дозах;
- в редких случаях возможно кровоизлияние в диафрагмальный нерв.

Больные, оперированные по поводу диффузного токсического зоба, должны состоять на диспансерном учете в течение 2 лет и обследоваться в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года — каждые 6 месяцев.

Противопоказания к операции:

- легкая форма диффузного токсического зоба;
- малые размеры щитовидной железы;
- острое нарушение мозгового кровообращения и недавно перенесенный инфаркт миокарда;
- инфекционно-воспалительные заболевания (ангина, грипп, пневмония и др.), оперировать больного разрешается лишь через 1–1.5 месяца после их ликвидации;
- тяжелые декомпенсированные соматические заболевания, значительно повышающие риск операционной летальности.

7. Симптоматическое лечение

7.1. Применение седативных средств

Седативные средства успокаивают больных, нормализуют сон, снимают чувство внутреннего напряжения.

Рекомендуются *микстура Шарко* (настой корня валерианы из 10 г на 200 мл воды, натрия бромид — 6 г, кодеина фосфат — 0.2 г) по 1-2 столовые ложки 3-4 раза в день внутрь; *препараты валерианы* (настой корня валерианы из 10 г на 200 мл воды по 1-2 столовые ложки 3-4 раза в день; экстракт корня валерианы по 2 таблетки 4 раза в день); *настойка пустырника* по 30-50 капель 3-4 раза в день; настой травы пустырника (из 10 г на 200 мл воды по 1-2 столовые ложки 4-6 раз в день внутрь).

7.2. Лечение транквилизаторами

Транквилизаторы обладают анксиолитическим действием, снимают чувство страха, тревоги, оказывают общеуспокаивающее действие.

Наиболее широко применяются *хлорепид* (элениум, напотон) в таблетках по 0.005 г 2-3 раза в день; *сибазон* (седуксен, апаурин) в таблетках по 0.005 г 2-3 раза в день; *феназепам* в таблетках по 0.0005 или 0.001 г 2-3 раза в день; *меzapам* (рудотель), *тазепам* в таблетках по 0.01 г 2-3 раза в день; *мепротан* (мепробамат, андаксин) в таблетках по 0.2 г 2-3 раза в день; *мебикар* в таблетках по 0.3 г 2-3 раза в день (препарат также снижает влечение к курению).

7.3. Лечение сердечными гликозидами

Лечение сердечными гликозидами обычно проводится при развитии недостаточности кровообращения вследствие тиреотоксического поражения миокарда. Сердечные гликозиды более эффективны при появлении мерцательной аритмии. Методику лечения сердечными гликозидами см. в гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения".

Следует заметить, что миокард при тиреотоксикозе очень чувствителен к действию сердечных гликозидов, и при лечении ими могут легко развиваться явления интоксикации.

7.4. Лечение артериальной гипертензии

У больных диффузным токсическим зобом систолическое АД обычно не превышает 160 мм рт. ст. и легко нормализуется под влиянием лечения β-адреноблокаторами и антигипертензивными средствами.

Если АД значительно превышает 160 мм рт. ст., как правило, речь идет о сочетании диффузного токсического зоба с гипертонической болезнью.

В этом случае при отсутствии эффекта от лечения β-адреноблокаторами можно применить другие гипотензивные средства (см. в гл. "Лечение артериальной гипертензии").

7.5. Лечение анаболическими средствами

Лечение анаболическими средствами рекомендуется при выраженном истощении больных.

Анаболические средства назначаются на фоне полноценного белкового питания. Предпочтение отдается анаболическим стероидным средствам продолженного действия в связи с менее выраженным вирильным эффектом. Назначается *ретаболил* внутримышечно по 1 мл 5% раствора 1 раз в 2-3 недели (3-4 инъекции).

При отсутствии ретаболила можно рекомендовать таблетированные формы анаболических стероидов — *неробол* (метандростенолон) по 0.005 г 3 раза в день в течение 3-4 недель или *метиландростендиол* в таблетках по 0.01 и 0.025 г 2-3 раза в день под язык в течение 3-4 недель. У метиландростендиола андрогенный эффект выражен больше, чем у неробола, поэтому его применение должно быть ограничено.

Анаболические стероидные средства противопоказаны при тяжелом поражении печени, так как они способствуют развитию холестаза.

7.6. Лечение гепатопротекторами

Лечение гепатопротекторами рекомендуется при нарушении функциональной способности печени, развитии тиреотоксической гепатопатии. Назначаются *эссенциале* по 1-2 капсулы 3 раза в день, *катерген* в таблетках по 0.5 г 3 раза в день, *карсил* (легалон) по 1-2 таблетки 3 раза в день.

Лечение гепатопротекторами проводится в течение 3-4 недель. Они стабилизируют мембраны гепатоцитов, улучшают функциональное состояние последних.

7.7. Поливитаминотерапия

Больным диффузным токсическим зобом следует широко назначать поливитаминные комплексы (ундевит, декамеvit, дуовит, олиговит и др.), которые способствуют улучшению функции печени, иммунной системы, обменных процессов в тканях.

8. Лечение офтальмопатии

Больному рекомендуется носить темные очки, спать с приподнятым изголовьем, периодически принимать мочегонные средства (фуросемид по 40-80 мг 2 раза в неделю, триампур-комполитум по 2 таблетки 2-3 раза в неделю), закапывать в глаза гидрокортизоновые капли и закладывать за веки гидрокортизоно-

вую мазь (это уменьшает явления конъюнктивита и кератита). Применяют также метилцеллюлозную глазную мазь.

Широко применяемым методом лечения тиреотоксической офтальмопатии является введение в ретробульбарную клетчатку глюкокортикоидов. Они подавляют аутоиммунные процессы, тормозят развитие фиброза, уменьшают явления воспаления и отека в ретробульбарной клетчатке. Вводится *дексазон* (дексон) по 4 мг (1 мл) с интервалом 3-4 дня, курс лечения состоит из 6-8 инъекций (24-32 мг) в зависимости от длительности и тяжести офтальмопатии. Нередко применяется *кеналог* по 1 мл (40 мг) ретробульбарно 1 раз в 2 недели, курс лечения — 3-4 инъекции.

При далеко зашедшей офтальмопатии с резко выраженными явлениями фиброзирования в ретробульбарной клетчатке лечение глюкокортикоидами ретробульбарно малоэффективно.

В целях уменьшения явлений фиброза в ретробульбарной клетчатке применяется ретробульбарное введение *лидазы* (гиалуронидазы) в дозе 1 мл (64 УЕ) в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида.

При тяжелом течении офтальмопатии назначаются глюкокортикоиды внутрь. Наиболее часто применяется преднизолон в суточной дозе 50-80 мг через день в течение 1-2 месяцев с последующим постепенным снижением дозы. Альтернирующая терапия уменьшает вероятность развития атрофии надпочечников. Если офтальмопатия сопровождается резкими болями в глазах, чувством выталкивания глаз из орбит, ухудшением зрения вследствие сдавления зрительного нерва, то необходимо увеличить дозу преднизолона до 100 мг в сутки.

Для лечения офтальмопатии применяется *парлодел* (бромэргокриптин) — препарат, обладающий возможностью тормозить продукцию соматотропина, кортикотропина, пролактина, тиреотропина. Под влиянием лечения уменьшаются экзофтальм, отек и фиброз в ретробульбарной клетчатке. Начинают лечение с приема 1/2 таблетки (12.5 мг) 2 раза в день, затем через 3-4 дня при хорошей переносимости повышают дозу препарата до 1 таблетки (25 мг) 2 раза в день и продолжают лечение в течение 1-2 месяцев. При лечении парлоделом возможно снижение АД.

В комплексную терапию тиреотоксической офтальмопатии включают также применение *иммуномодуляторов*.

В настоящее время для лечения офтальмопатии применяют *плазмаферез*. По данным М. И. Балаболкина (1989), плазмаферез показан в тех случаях, когда лечение глюкокортикоидами и иммуномодуляторами не стабилизирует течение офтальмопатии.

Рекомендуется провести 3-4 сеанса плазмафереза. Положительный эффект плазмафереза объясняется, вероятно, его иммуномодулирующим влиянием. Эффект плазмафереза наиболее выражен на фоне лечения преднизолоном.

В комплекс лечебных мероприятий при офтальмопатии включают курс *магнитотерапии* на ткани глаза, что приводит к уменьшению светобоязни, слезотечения, отека век.

При стабильной офтальмопатии на фоне эутиреоидного состояния при продолжающемся лечении мерказолилом целесообразно добавить *тироксин* по 25 мкг 1 раз в день, через 5-7 дней дозу его можно увеличить до 25 мкг 2 раза в день. При хорошей переносимости препарата и сохранении эутиреоидного состояния возможно повышение суточной дозы тирокина до 75 мкг.

Прием тирокина подавляет по принципу обратной связи выделение тиреотропного гормона, экзофтальмического фактора и замедляет прогрессирование офтальмопатии.

При тяжелом течении офтальмопатии, проявляющемся резко выраженным экзофтальмом, отеком и гиперемией конъюнктивы, парезом зрения, ослаблением конвергенции, появлением диплопии, выраженных болей в глазах яблоках, и неэффективности вышеизложенной терапии проводится *дистанционная рентгенотерапия* на область орбит в дозе 800-1000 рад на фоне приема глюкокортикоидов. Лечебный эффект облучения орбитальных тканей основан на высокой рентгеночувствительности лимфоидных инфильтратов.

В самых тяжелых случаях офтальмопатии производится декомпрессия глазниц с удалением отечной ретробульбарной клетчатки и части височной кости.

9. Диспансеризация

Больные диффузным токсическим зобом осматриваются эндокринологом 6 раз в год (при тяжелом течении заболевания с висцеральными осложнениями — 1 раз в месяц), офтальмологом и невропатологом 1-2 раза в год.

При каждом посещении эндокринолога производится клинический анализ крови и мочи, ЭКГ. 2-3 раза в год исследуется кровь на содержание трийодтиронина и тирокина, 2 раза в год выполняется УЗИ щитовидной железы.

Больные должны наблюдаться эндокринологом в течение 2 лет после устранения симптомов тиреотоксикоза. После хирургического лечения больные наблюдаются эндокринологом в течение 2 лет при отсутствии осложнений, при осложненных висцеропатических формах — в течение 4 лет или до полного выздоровления.

Показанием к снятию больного с диспансерного учета является выздоровление.

10. Лечение диффузного токсического зоба во время беременности

Диффузный токсический зоб является показанием для прерывания беременности в сроки до 12 недель (В. Г. Баранов, 1977).

При желании женщины сохранить беременность тиреотоксикоз устраняют лечением анти tireоидными средствами. Лечение анти tireоидными препаратами в первом триместре беременности не угрожает здоровью плода. С 12-й недели щитовидная железа плода начинает накапливать йод и синтезировать гормоны щитовидной железы. В этом периоде лечение тиреостатиками следует проводить с большой осторожностью, так как они проникают через плаценту и могут вызвать у плода гипотиреоз.

Во втором триместре беременности после устранения гипертиреоза целесообразно произвести субтотальную резекцию щитовидной железы. После операции во избежание скрытого послеоперационного гипотиреоза назначают малые дозы T_4 .

Лечение тиреотоксического криза

Тиреотоксический криз — тяжелое, угрожающее жизни больного осложнение токсического зоба, проявляющееся резчайшим обострением симптомов тиреотоксикоза.

Больной в состоянии тиреотоксического криза должен быть немедленно госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации, при отсутствии такого отделения — в эндокринологическое или терапевтическое отделение.

Лечебная программа при тиреотоксическом кризе.

1. Снижение содержания в крови тиреоидных гормонов.
2. Купирование надпочечниковой недостаточности.
3. Борьба с дегидратацией, интоксикацией, электролитными нарушениями.
4. Купирование гиперреактивности симпатической нервной системы.
5. Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы.
6. Купирование нервного и психомоторного возбуждения.
7. Борьба с гипертермией.
8. Ингибирование чрезмерной активности калликrein-кининовой системы.
9. Эфферентная терапия.

1. Снижение содержания в крови тиреоидных гормонов

При тиреотоксическом кризе необходимо быстро подавить чрезмерное образование тиреоидных гормонов в щитовидной железе и, следовательно, снизить их содержание в крови.

М. И. Балаболкин (1989) рекомендует начинать лечение тиреотоксического криза с применения анти tireоидных препаратов, которые блокируют образование тиреоидных гормонов.

Назначается мерказолил в первоначальной ударной дозе 60–80 мг и далее по 30 мг каждые 6–8 ч. Если больной не может принять мерказолил внутрь, препарат вводится в желудок через зонд.

За рубежом мерказолил (тиамазол) выпускается также в ампулах для парентерального введения.

Для снижения синтеза гормонов щитовидной железы можно применить пропилтиоурацил. В отличие от мерказолила он не только блокирует все этапы образования тиреоидных гормонов, но также оказывает периферическое действие, уменьшает конверсию

тироксина в трийодтиронин. Пропилтиоурацил выпускается в таблетках по 0.025 и 0.05 г и назначается при кризе в первоначальной дозе 600-800 мг, далее — по 300-400 мг каждые 6 ч.

В целях снижения образования тиреоидных гормонов в щитовидной железе при тиреотоксическом кризе применяются *препараты йода*. Они, как и тиреостатики, блокируют органификацию йода, т.е. образование моно- и дийодтирозина, снижают биосинтез тиреоглобулина, угнетают реабсорбцию коллоида, последующее высвобождение из него трийодтиронина и тироксина.

М. И. Балаболкин (1989) рекомендует вводить препараты йода через 1-2 ч после начала лечения тиреостатиками, в противном случае происходит накопление йода в щитовидной железе, что после снижения дозы тиреостатических препаратов приводит к усилению синтеза тиреоидных гормонов.

Препараты йода можно применять внутривенно в виде 10% раствора *натрия йодида* по 10 мл каждые 8 ч или внутривенно капельно в виде 1% *раствора Люголя* в 500-800 мл 5% раствора глюкозы. В растворе Люголя для внутривенного введения следует заменить калия йодид на натрия йодид во избежание токсического влияния калия на сердце и возможной его остановки во время внутривенного введения.

Можно применять раствор Люголя внутрь по 8-10 капель каждые 8 ч.

Semenkovich (1992) рекомендует принимать внутрь *насыщенный раствор калия йодида* (насыщенный раствор содержит 750 мг калия йодида в 1 мл) по 5 капель каждые 8 ч. Если больной не может глотать, введение производится в желудок через зонд.

При улучшении состояния больного, начиная со вторых суток лечения, назначают поддерживающую дозу мерказолила по 30-60 мг в день и раствор Люголя по 10 капель 3 раза в день внутрь.

2. Купирование надпочечниковой недостаточности

При тиреотоксическом кризе всегда имеет место глюкокортикоидная недостаточность. В связи с этим рекомендуется применять следующие глюкокортикоидные препараты.

Гидрокортизона гемисукцинат — водорастворимый препарат гидрокортизона, вводится внутривенно в суточной дозе 400-600 мг, эта доза распределяется на 4-6 инъекций, так как длительность действия препарата составляет около 3-4 ч.

Гидрокортизон обладает не только глюкокортикоидным, но и минералокортикоидным эффектом и поэтому лучше стабилизирует артериальное давление.

При отсутствии гидрокортизона гемисукцината можно применить *преднизолон* внутривенно в суточной дозе 200-360 мг (60-90 мг 3-4 раза в день) или *дексаметазон* (дексазон) внутривенно по 1

мл (0.004 г) 4 раза в день. При внутривенном струйном введении длительность действия преднизолона, дексаметазона составляет 3-4 ч, для увеличения продолжительности действия препаратов можно использовать внутривенное капельное введение.

Глюкокортикоидные препараты оказывают заместительное действие, устраняя глюкокортикоидную недостаточность, стабилизируют АД, уменьшают периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин и высвобождение тиреоидных гормонов из щитовидной железы.

Критерием эффективности лечения глюкокортикоидами является прежде всего стабилизация АД.

В очень тяжелых случаях (при развитии рефрактерного к лечению коллапса) следует повысить дозу глюкокортикоидов и ввести подкожно 1 мл 0.5% масляного раствора *ДОКСА*, обладающего выраженным минералокортикоидным эффектом.

3. Борьба с дегидратацией, интоксикацией, электролитными нарушениями

Устранение дегидратации и интоксикации производится путем внутривенного капельного вливания гемодеза, 5% раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера в количестве 3-4 л в сутки.

При выраженной рвоте и диарее следует проверить содержание в крови натрия, хлоридов, калия и в случае развития электролитных нарушений провести их коррекцию: при гипохлоремии ввести 30-40 мл 10% раствора натрия хлорида, при гипокалиемии — 50 мл 10% раствора калия хлорида внутривенно капельно (например, в 500 мл 5% раствора глюкозы), при гипокальциемии — 10-20 мл 10% раствора кальция хлорида или кальция глюконата.

4. Купирование гиперреактивности симпатической нервной системы

Важнейшей группой лекарственных средств, купирующих гиперреактивность симпатической нервной системы, являются *β-адреноблокаторы*. Они ослабляют влияние катехоламинов на миокард, уменьшают потребность миокарда в кислороде, способствуют урежению ритма сердца, оказывают антиаритмическое действие, снижают высокое систолическое АД.

Кроме того, β-адреноблокаторы защищают миокард от токсического действия тиреоидных гормонов и уменьшают проявление тиреотоксического криза, угнетая продукцию тиреоидных гормонов и блокируя конверсию тироксина в трийодтиронин в периферических тканях.

β -Адреноблокаторы вводят внутривенно медленно каждые 3-4 ч. Наиболее часто применяется *индерал* (анаприлин, пропранолол), который выпускается в виде 0.1% раствора по 5 мл в ампуле.

По данным М. И. Балаболкина (1989), анаприлин следует вводить внутривенно каждые 3-4 ч по 2-10 мг (т.е. по 2-10 мл 0.1% раствора). Введение производится после предварительного разведения в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Действие β -адреноблокаторов при внутривенном вливании проявляется уже через 3-8 мин. Внутривенное введение β -адреноблокаторов производится под тщательным контролем уровня АД (возможно значительное его снижение).

Внутри анаприлин назначается по 80 мг каждые 6 ч. Действие препарата начинается через 1 ч после приема и продолжается 4-6 ч.

Применение β -адреноблокаторов противопоказано при артериальной гипотензии и выраженной сердечной недостаточности.

В качестве средства, купирующего гиперреактивность симпатической нервной системы, рекомендуется *резерпин*. Он проникает через гематоэнцефалический барьер. Можно внутривенно вводить *рауседил* (парентеральную форму резерпина) по 1 мл 0.25% раствора каждые 6 ч под контролем АД. Внутривенное введение рауседила оказывает выраженное успокаивающее действие, урежает ритм сердечной деятельности, снижает АД.

При артериальной гипотензии, а также сопутствующем нарушении бронхиальной проходимости лечение рауседелом противопоказано.

5. Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы

По мере выполнения вышеизложенных мероприятий состояние сердечно-сосудистой системы заметно улучшается.

Однако в ряде случаев поражение сердечно-сосудистой системы выражено весьма значительно (мерцательная аритмия, острая левожелудочковая недостаточность) и требует неотложных мероприятий.

При развитии острой левожелудочковой недостаточности на фоне мерцательной аритмии показано введение сердечных гликозидов — внутривенно 0.5 мл 0.05% раствора *строфантина* в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида 2 раза в день, а при развитии отека легких — 60-80 мг *фуросемида*. Необходимо наладить ингаляции увлажненного кислорода, а при появлении симптомов отека легких — ингаляции кислорода, пропущенного через спирт.

При развитии острой левожелудочковой недостаточности на фоне синусового ритма показано внутривенное капельное введение *допмина* (он повышает сократительную способность миокарда, стимулируя β_1 -адренорецепторы). 80 мг допмина растворяют в 200

мл 5% раствора глюкозы (1 капля раствора содержит 10 мкг допмина) и вводят внутривенно капельно со скоростью от 2 до 10 мкг/кг/мин; вливание с большей скоростью приводит не только к повышению сократительной способности миокарда, но и к повышению АД.

Применяется также *добутрекс*. Он стимулирует β_1 -адренорецепторы миокарда и повышает сократительную функцию миокарда, не вызывая тахикардию. Препарат выпускается во флаконах по 20 мл, в 1 мл содержится 12.5 мг препарата. Содержимое флакона (250 мг препарата) растворяется в 500 мл 5% раствора глюкозы, 1 мл такого раствора содержит 500 мкг препарата, а 1 капля — 25 мкг. Внутривенное капельное вливание добутрекса производится с начальной скоростью 2 мкг/кг/мин, в дальнейшем скорость повышается до 10 мкг/кг/мин.

Больным с мерцательной аритмией, частыми желудочковыми и суправентрикулярными экстрасистолами целесообразно внутривенное капельное введение поляризующей смеси: 300 мл 10% раствора глюкозы, 50 мл 4% раствора калия хлорида, 8 ЕД инсулина, 100 мг кокарбоксилазы.

6. Купирование нервного и психомоторного возбуждения

Для купирования нервного и психомоторного возбуждения рекомендуются внутривенное введение 1-2 мл *седуксена* (реланиума), внутримышечное введение 1-3 мл 2.5% раствора *левопромазина* (тизерцина), 1 мл 0.5% раствора *галоперидола*.

Эти препараты могут значительно снижать АД и применение их должно производиться под тщательным контролем АД.

7. Борьба с гипертермией

При тяжелом течении тиреотоксического криза может развиться выраженная гипертермия, представляющая большую опасность для организма больного.

Для снижения температуры тела рекомендуются:

- охлаждение больного (пузыри со льдом, влажные холодные обтирания, обтирания эфирно-спиртовой смесью, охлаждение вентилятором);
- внутримышечное введение 2-4 мл 50% раствора анальгина, 2 мл 1% раствора димедрола, 1 мл пипольфена.

Не рекомендуется применять в качестве жаропонижающих средств салицилаты и ацетилсалициловую кислоту, так как они конкурируют с тироксином и трийодтиронином за связь с тироксинсвязывающими белками крови и повышают уровень свободных тироксина и трийодтиронина в крови.

8. Ингибирование чрезмерной активности калликреин-кининовой системы

При тиреотоксическом кризе установлена высокая активность калликреин-кининовой системы и подавление чрезмерной активности ее позволяет быстрее купировать явления коллапса, значительно уменьшить тяжесть клинических проявлений тиреотоксического криза.

Рекомендуется внутривенное капельное вливание ингибиторов протеолитических ферментов, например, 400 ЕД *трасилола* (контрикала) в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день в течение 2 дней.

9. Эфферентная терапия

При неэффективности проводимой терапии, наличии противопоказаний к назначению больших доз тиреостатических препаратов и β -адреноблокаторов или их непереносимости необходимо провести форсированное удаление из крови тиреоидных гормонов. С этой целью проводятся *плазмаферез* и *гемосорбция*.

С помощью этих методов быстро выводятся из организма большие количества тиреоидных гормонов и тиреостимулирующих иммуноглобулинов, циркулирующих в крови. Кроме того, методы эфферентной терапии оказывают иммуномодулирующее действие.

Средняя продолжительность тиреотоксического криза составляет 3-4 суток, однако интенсивная терапия должна проводиться значительно дольше (7-10 суток) до полного устранения всех клинических проявлений криза и нормализации уровня тиреоидных гормонов.

Лечение аутоиммунного тиреоидита

Хронический аутоиммунный тиреоидит — хронический воспалительный процесс в щитовидной железе аутоиммунного генеза с продукцией антитиреоидных аутоантител.

Лечебная программа при аутоиммунном тиреоидите.

1. Лечение тиреоидными препаратами.
2. Лечение глюкокортикоидами.
3. Сочетанная терапия электродрегингом преднизолона и приемом тиреоидных препаратов.
4. Иммуномодулирующая терапия и лечение гепарином.
5. Эфферентная терапия.
6. Хирургическое лечение.
7. Диспансеризация.

1. Лечение тиреоидными препаратами

Прием препаратов, содержащих гормоны щитовидной железы, является основным методом лечения аутоиммунного тиреоидита.

Механизм положительного терапевтического действия тиреоидных препаратов при аутоиммунном тиреоидите обусловлен следующими факторами:

- повышением концентрации в крови тироксина и трийодтиронина, что тормозит синтез и выброс тиреотропного гормона и прекращает его зобогенное влияние (т.е. тормозится дальнейший рост щитовидной железы);
- снижением продукции антитиреоидных антител, повышением функции Т-лимфоцитов-супрессоров;
- устранением клинических и субклинических признаков гипотиреоза.

Применяются тиреоидные препараты: *L-тироксин* (в таблетках по 100 мкг), *трийодтиронин* (в таблетках по 25 и 50 мкг), *тиреотом* (в 1 таблетке содержится 40 мкг L-тироксина и 10 мкг трийодтиронина), *тиреотом-форте* (в одной таблетке содержится 120 мкг L-тироксина и 30 мкг трийодтиронина).

Наибольшей иммуномодулирующей активностью и терапевтической эффективностью обладает трийодтиронин. Препарат применяется преимущественно у лиц моложе 40 лет, поскольку он оказывает выраженное стимулирующее влияние на сердце и по-

вышает АД, а также увеличивает потребность миокарда в кислороде. Чувствительность к тиреоидным препаратам, в частности к трийодтирону, очень индивидуальна. Лечение трийодтироном следует начинать с малых доз — 12,5 мкг (т.е. $\frac{1}{2}$ таблетки) 1 раз в день (иногда назначается даже $\frac{1}{4}$ таблетки) в течение 5-7 дней, далее под контролем частоты пульса, ЭКГ, АД дозу можно повысить до 25 мкг в сутки, в дальнейшем — постепенно до 50-150 мкг в день. Большие дозы трийодтирина можно разделить на 2 приема (утром и днем).

Лицам старше 60 лет прием трийодтирина рекомендуется начинать с дозы 2-5 мкг и постепенно доводить ее до 25 мкг, редко — до 37,5-50 мкг под контролем ЭКГ. Лечение L-тироксином следует начинать с дозы 50 мкг в сутки и в дальнейшем можно постепенно повышать до 150-300 мкг в сутки. Лицам старше 60 лет не назначают более 50 мкг L-тироксина в сутки.

Тиреотом и тиреотом-форте целесообразно назначать молодым людям без признаков ИБС, артериальной гипертензии. Начальная доза тиреотома — $\frac{1}{2}$ -1 таблетка, тиреотома-форте — $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ таблетки. Через 5-7 дней производится постепенное повышение дозы препаратов на $\frac{1}{2}$ таблетки, суточную дозу тиреотома можно довести до 1-2 таблеток, тиреотома-форте — до 1- $\frac{1}{2}$ таблетки.

При наличии клиники выраженного гипотиреоза дозы тиреоидных препаратов должны быть оптимальными, обеспечивающими эутиреоидное состояние (см. гл. "Лечение гипотиреоза").

Лечение тиреоидными препаратами больных аутоиммунным тиреоидитом проводится в течение многих месяцев и лет, а при развитии гипотиреоза — пожизненно.

При развитии побочных действий тиреоидных препаратов (чувство жара, потливость, сердцебиение, аритмии сердца, появление болей в области сердца и ухудшение ЭКГ, особенно у пожилых людей, артериальная гипертензия) необходимо снизить дозы или сделать перерыв. В ряде случаев переносимость тиреоидных препаратов улучшается при распределении суточной дозы на 2-3 приема. Второй и третий приемы тиреоидных препаратов следует производить не позже 18 ч.

Тиреоидин и тиреокомб в настоящее время для лечения аутоиммунного тиреоидита не применяются, так как содержат много йода, а тиреоидин — еще и тиреоглобулин и способствуют процессу аутоиммунизации в щитовидной железе.

2. Лечение глюкокортикоидами

Глюкокортикоидные препараты подавляют аутоиммунные реакции и образование антитиреоидных аутоантител и назначаются по следующим показаниям (М. И. Балаболкин, 1989; Г. Ф. Александрова, 1991; А. П. Калинин, И. Б. Левит, 1987):

- отсутствие эффекта от лечения оптимальными дозами тиреоидных препаратов в течение 3-4 месяцев, особенно при очень высоких титрах антитиреоидных антител;
- аутоиммунный тиреоидит с выраженным болевым синдромом и острыми воспалительными явлениями (при сочетании аутоиммунного и подострого тиреоидита);
- сочетание аутоиммунного тиреоидита с другими аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка и др.), при которых применение глюкокортикоидных средств является основным методом лечения.

Лечение глюкокортикоидами препаратами проводится на фоне продолжающегося лечения тиреоидными гормонами, начальная доза преднизолона составляет 30-40 мг в сутки и уменьшается на 5 мг каждые 10-12 дней. Общая длительность лечения — 2,5-3 месяца.

Следует помнить о развитии возможных побочных действий при лечении глюкокортикоидами: артериальной гипертензии, стероидного сахарного диабета, эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ожирения, кушингоидного синдрома.

Сообщается о возможности лечения глюкокортикоидами путем введения их непосредственно в щитовидную железу (10-40 мг каналога с интервалами 3-4 недели).

3. Электродрегинг преднизолона на щитовидную железу

Метод электродрегинга преднизолона на щитовидную железу (Т. Е. Таранушенко с соавт., 1992) заключается в следующем. 30 мг (1 мл) ампульного преднизолона разводят в 5 мл дистиллированной воды. Затем 0,5-0,8 мл наносят на кожу передней поверхности шеи над щитовидной железой. Два положительно заряженных графитовых электрода накладываются на переднебоковые поверхности шеи с обеих сторон, третий электрод, соединенный с отрицательным полюсом, укрепляется на задней поверхности шеи. Размеры электродов — 3×5 см, плотность тока — 0,01-0,02 мА/см², продолжительность процедуры — 10-15 мин, курс лечения — 10 процедур.

Одновременно с электродрегингом преднизолона продолжается прием тиреоидных препаратов.

На фоне такого лечения быстрее уменьшаются размеры, плотность и бугристость щитовидной железы.

4. Иммуномодулирующая терапия и лечение гепарином

Иммуномодулирующая терапия оказывает нормализующее воздействие на иммунную систему и может быть эффективной при аутоиммунном тиреоидите.

По данным И. Б. Левита (1991), при аутоиммунном тиреоидите можно различать три типа аутоиммунных нарушений:

- клеточный тип — характеризуется выраженной лимфоплазмноклеточной инфильтрацией в биоптате (число лимфоцитов в поле зрения — 11 и более, обнаруживаются лимфобласты, промиелоциты, много плазматических клеток), антитела в крови не обнаруживаются или их титр не превышает 1:640;
- гуморальный тип — характеризуется обнаружением в крови антитиреоидных аутоантител в высоком титре (1:1280 и выше), в то же время в пункционном биоптате щитовидной железы лимфоплазмноклеточная инфильтрация не обнаруживается или число лимфоцитов в поле зрения не более 10;
- смешанный тип — характеризуется сочетанием признаков клеточного и гуморального типов.

Одним из наиболее распространенных иммуномодуляторов является *левамизол* (декарис).

Показания к назначению левамизола (А. П. Калинин, И. Б. Левит, 1987; И. Б. Левит, 1991):

- недостаточная эффективность тиреоидных препаратов или наличие противопоказаний к их применению;
- сочетание аутоиммунного тиреоидита с другими аутоиммунными заболеваниями;
- выраженное снижение количества малых лимфоцитов (диаметр ядра менее 8 мкм) и повышение числа крупных лимфоцитов (диаметр ядра более 12 мкм) в пунктате щитовидной железы;
- клеточный тип аутоиммунных нарушений при аутоиммунном тиреоидите.

Левамизол (декарис) назначается в дозе 150 мг 1 раз в неделю в течение 2-6 месяцев под контролем количества лейкоцитов в периферической крови (препарат может вызвать лейкопению, агранулоцитоз).

Во время и в конце курса лечения целесообразно проверять показатели системы иммунитета. Левамизол стимулирует функцию Т-лимфоцитов (прежде всего Т-лимфоцитов-супрессоров), однако возможна также стимуляция В-лимфоцитов.

В качестве иммуномодулирующего средства при смешанном типе аутоиммунных нарушений И. Б. Левит рекомендует приме-

нять *аминокапроновую кислоту* по 3 г в день в течение 5 месяцев. Им также разработана методика лечения аутоиммунного тиреоидита *гепарином*.

Гепарин ингибирует комплемент, уменьшает образование аутоантител к щитовидной железе, улучшает микроциркуляцию.

Показания к лечению гепарином:

- неэффективность предыдущей медикаментозной терапии;
- сопутствующие аутоиммунные заболевания;
- невозможность достичь компенсации гипотиреоза лечением оптимальными дозами тиреоидных препаратов;
- плохая переносимость тиреоидных препаратов в пожилом возрасте;
- гуморальный или смешанный тип аутоиммунных нарушений.

Методика лечения гепарином:

- 1-й вариант (для лиц старше 40-50 лет) — по 2500 ЕД под кожу живота 2 раза в день в течение 50 дней;
- 2-й вариант (для лиц в возрасте до 40 лет) — по 5000 ЕД под кожу живота 1 раз в день в течение 50 дней.

Лечение аутоиммунного тиреоидита можно проводить и такими иммуномодулирующими средствами, как *тималин*, *Т-активин*, *натрий нуклеиновокислый* (методика лечения описана в гл. "Лечение диффузного токсического зоба").

И. Б. Левит (1991) рекомендует при клеточном и смешанном типах аутоиммунных нарушений проводить лечение *спленином* (препарат получен из селезенки крупного рогатого скота, стимулирует функцию Т-лимфоцитов-супрессоров) по 1 мл внутримышечно 1 раз в 2-3 дня, курс лечения — 30 инъекций.

5. Эфферентная терапия

В комплексную терапию аутоиммунного тиреоидита целесообразно включать *плазмаферез*. Он позволяет удалить из организма больного избыток антитиреоидных аутоантител и таким образом повысить эффективность проводимого лечения. Кроме того, плазмаферез оказывает иммуномодулирующее действие.

Плазмаферез наиболее показан при отсутствии эффекта от лечения тиреоидными препаратами, а также при формах аутоиммунного тиреоидита с высокими титрами антитиреоидных аутоантител.

Рекомендуется проводить 4-5 сеансов плазмафереза (1 сеанс в неделю). Удаленную плазму больного заменяют свежесмороженной или нативной плазмой, а также кристаллоидными плазмозаменителями.

6. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение аутоиммунного тиреоидита производится по следующим показаниям (С. Ю. Серпуховитин, 1992):

- увеличение щитовидной железы III-IV ст. с неравномерной ее плотностью и при отсутствии возможности исключить наличие узла;
- симптомы сдавления и сужения трахеи и пищевода;
- наличие узлов;
- прогрессирующий рост зоба, несмотря на проводимую в течение 1-1.5 лет консервативную терапию;
- подозрение на злокачественное перерождение, основанное на данных биопсии;
- косметическое обезображивание шеи.

Проводится тотальная струмэктомия. Необходимость полного удаления щитовидной железы, а не частичной резекции аргументируется следующими обстоятельствами:

- аутоиммунный тиреоидит является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, при удалении органа-мишени (т.е. щитовидной железы) обрывается аутоиммунная реакция (Э. А. Базарова, 1989);
- после резекции обычно наблюдаются рецидив и рост оставшейся ткани щитовидной железы;
- послеоперационный гипотиреоз у больных аутоиммунным тиреоидитом развивается независимо от объема хирургического вмешательства (резекция или тотальная струмэктомия), ибо он обусловлен не резекцией, а сущностью патологического процесса;
- компенсация гипотиреоза одинаково возможна как при экстирпации щитовидной железы, так и при экономной ее резекции.

После операции больным назначается пожизненная терапия тиреоидными препаратами в оптимальных дозах, вызывающих эутиреоидное состояние (см. в гл. "Лечение гипотиреоза").

7. Диспансеризация

Все больные хроническим аутоиммунным тиреоидитом подлежат диспансерному наблюдению у эндокринолога пожизненно. Эндокринолог осматривает больного 2 раза в год, а после операции — 6 раз в год (в течение 2 лет). Хирург осматривает больного по показаниям. При каждом посещении врача-эндокринолога определяется масса тела больного.

Во время посещения эндокринолога производятся общий анализ крови, мочи, исследование крови на содержание Т₃, Т₄, тиреотропина, антител к тиреоглобулину, микросомальному антигену, холестерина, β-липопротеинов, триглицеридов, УЗИ щитовидной железы.

Эндокринолог проводит медикаментозное лечение больного, своевременно принимает решение о необходимости хирургического лечения и о трудоспособности. При отсутствии симптомов гипотиреоза и признаков сдавления прилежащих органов больные трудоспособны. При развитии гипотиреоза больные нуждаются в трудоустройстве и получают III или II группу инвалидности в зависимости от выраженности гипотиреоза.

Лечение подострого тиреоидита

Подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервена) — воспалительное заболевание щитовидной железы вирусной природы, сопровождающееся деструкцией тиреоцитов.

Лечебная программа при подостром тиреоидите.

1. Лечение глюкокортикоидными препаратами.
2. Применение НПВС.
3. Лечение метронидазолом.
4. Лечение тиреоидными препаратами.
5. Иммуномодулирующая терапия.
6. Местное лечение.
7. Лечение симптоматического тиреотоксикоза.

1. Лечение глюкокортикоидными препаратами

Лечение глюкокортикоидами является основным методом лечения подострого тиреоидита. Эти препараты обладают выраженным противовоспалительным действием, быстро купируют боли и явления интоксикации, подавляют процессы аутоантителообразования в щитовидной железе.

Наиболее часто применяют *преднизолон*, его назначают в дозе 30-40 мг в сутки (6-8 таблеток), причем $\frac{2}{3}$ дозы следует назначать в первую половину дня (с учетом суточного ритма деятельности надпочечников). Длительность лечения обусловлена сроками устранения боли в области щитовидной железы и нормализации СОЭ. Через 2-3 недели при ежедневном приеме дозу преднизолона постепенно уменьшают на 2,5-5 мг каждые 5-7 дней до минимальной поддерживающей (обычно 10 мг преднизолона в сутки), затем можно подключить НПВС, а дозу преднизолона уменьшить до $\frac{1}{2}$ таблетки 1 раз в 3 дня и далее отменить.

Если снижение дозы преднизолона приводит к возобновлению или усилению болей и увеличению СОЭ, следует вернуться снова к предыдущей дозе, на которой больной чувствовал себя лучше.

Некоторые эндокринологи предлагают во избежание угнетения функции надпочечников применять альтернирующий метод лечения преднизолоном (т.е. назначать 48-часовую дозу препарата 1 раз утром через день). Однако назначение препарата через день клинически менее эффективно, в то же время длительность курса

лечения (около 1,5-2 месяцев) не так уж велика и при постепенной отмене препарата явлений надпочечниковой недостаточности обычно не бывает.

При отсутствии преднизолона можно проводить лечение другими глюкокортикоидными препаратами, назначая их в дозе, эквивалентной дозе преднизолона (например, *дексаметазон* в начальной дозе 2-4 мг).

В среднем курс лечения глюкокортикоидами длится около 1,5-2 месяцев, однако подострый тиреоидит склонен к рецидивированию и длительность лечения глюкокортикоидами в этом случае может составить 4-6 месяцев. При такой длительности лечения могут развиваться побочные явления: артериальная гипертензия, увеличение массы тела, появление стрий в области грудной клетки, живота, гипергликемия.

По мнению Г. Ф. Александровой (1991), если отказаться от глюкокортикоидной терапии не удастся в течение 6-8 месяцев, показано оперативное вмешательство — резекция соответствующей доли щитовидной железы.

Положительные результаты получены также при введении глюкокортикоидных препаратов непосредственно в щитовидную железу методом пунктирования 1 раз в неделю (например, *кеналог* по 10-30 мг).

2. Применение НПВС

НПВС ингибируют синтез провоспалительных простагландинов, уменьшают выраженность воспалительных явлений в щитовидной железе, оказывают “мягкий” иммунодепрессантный эффект, проявляют болеутоляющее действие.

Однако НПВС могут оказаться эффективными только при легких формах подострого тиреоидита, который может проявляться иногда очаговой болезненностью и уплотнением в щитовидной железе, умеренным увеличением СОЭ.

Таким образом, показаниями к назначению НПВС являются:

- легкие формы подострого тиреоидита;
- выраженные боли в области щитовидной железы (в этом случае назначается 3-4-дневный курс НПВС на фоне комплексной терапии подострого тиреоидита).

Наиболее выраженный противовоспалительный эффект наблюдается у *индометацина* (метиндола). Он назначается по 0,025 г 3-4 раза в день после еды. Удобна для приема форма индометацина пролонгированного действия — *метиндол-ретард* по 0,075 г 1-2 раза в день после еды.

Наиболее выраженным обезболивающим эффектом среди НПВС обладает *вольтарен* (диклофенак). Он назначается по 0,025 г 3 раза в день. Возможно увеличение дозы до 0,05 г 3 раза в день.

При лечении НПВС следует помнить об их побочных действиях, в первую очередь, о влиянии на ЖКТ (диспептические явления, эрозии, язвы).

3. Лечение метронидазолом

В редких случаях подострый тиреоидит может вызываться анаэробной флорой или анаэробная флора наслаивается на уже имеющийся тиреоидит вирусного генеза.

В таких случаях может быть эффективен метронидазол (трихопол). Препарат обладает бактерицидным действием и эффективен при анаэробной инфекции. Иногда метронидазол эффективен при рецидивирующем подостром тиреоидите, когда рецидив заболевания связан с обострением хронической носоглоточной инфекции. Назначается метронидазол по 0.25 г 4 раза в день после еды в течение 10-14 дней.

4. Лечение тиреоидными препаратами

Тиреоидные препараты назначаются приблизительно через 4-5 недель от начала лечения глюкокортикоидами (по мере купирования симптомов гипертиреоза), если сохраняется очаг уплотнения в щитовидной железе и пункционная биопсия не выявляет признаков злокачественного новообразования. Тиреоидные препараты уменьшают аутоиммунные изменения и способствуют нормализации консистенции щитовидной железы.

Назначают *трийодтиронин* по 20-40 мкг в сутки или *тиреотом* по 1 таблетке в день или *L-тироксин* по 50-100 мкг в сутки. Лечение продолжается около 1-1.5 месяцев, после устранения пальпаторных изменений в щитовидной железе тиреоидные препараты отменяют.

В некоторых случаях подострый тиреоидит приводит к развитию гипотиреоза. В этой ситуации назначается пожизненная заместительная терапия тиреоидными гормонами (см. в гл. "Лечение гипотиреоза").

5. Иммуномодулирующая терапия

Иммуномодулирующая терапия рекомендуется при затяжном и рецидивирующем течении подострого тиреоидита. Нормализуя функцию иммунной системы и подавляя аутоиммунные реакции, иммуномодуляторы способствуют быстрейшему выздоровлению больных.

Наиболее часто применяются *тималин* по 20 мг внутримышечно в день в течение 5 дней или *T-активин* по 100 мкг внутримышечно 1 раз в день в течение 5 дней.

Целесообразно лечение *натрием нуклеиновокислым* по 0.1 г 3 раза в день внутрь в течение 15-30 дней.

Е. А. Холодова (1991) в качестве иммуномодулирующего средства рекомендует *спленин* — препарат, полученный из селезенки крупного рогатого скота. Препарат стимулирует функции Т- и В-лимфоцитов, в том числе и функцию Т-лимфоцитов-супрессоров. Назначается спленин по 1-2 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10-14 дней.

Можно также применять экстракт *элеутерококка* по 2 мл (40-50 капель) за 30 мин до еды 3 раза в день в течение 3-4 недель. Препарат нормализует количество Т-лимфоцитов, преимущественно Т-супрессоров, В-лимфоцитов, О-клеток и стимулирует продукцию эндогенного интерферона (Г. Н. Дранник с соавт., 1994).

6. Местное лечение

При подостром тиреоидите широко применяется местное лечение, способствующее быстрейшему купированию воспалительного процесса в щитовидной железе. С этой целью на область щитовидной железы назначаются аппликации индометациновой, бутиадиновой мазей или геля диклофенак-натрия. Указанные мази с вечера наносятся тонким слоем на шею в области щитовидной железы, затем место аппликации мази покрывается сверху полиэтиленовой пленкой, тонким слоем ваты, после чего больной закутывается шею шерстяным шарфом. Длительность первой аппликации составляет 15 мин, далее при отсутствии явлений раздражения кожи можно продлить время экспозиции до 30-40 мин, затем до 1-2 ч и при хорошей переносимости можно оставить аппликацию на всю ночь. Курс лечения — 8-10 аппликаций.

Указанные мази можно применять одновременно с аппликациями *димексида*, который обладает противовоспалительным действием и усиливает поступление в ткань щитовидной железы других лекарственных веществ, в данном случае индометацина, диклофенак-натрия.

Димексид разводится кипяченой или дистиллированной водой в соотношении 1:1. Салфетка, смоченная этим раствором и слегка отжатая, накладывается на аппликацию мази, далее следует поступить, как указано выше.

Полезны димексид-гидрокортизоновые аппликации. Методика применения этих аппликаций такая же, как и димексид-индометациновой аппликации, но на кожу шеи в области щитовидной железы наносится тонкий слой гидрокортизоновой мази.

Кроме того, возможно применение полуспиртовых компрессов на область щитовидной железы, а также сухого тепла и электродрегинга преднизолона (см. в гл. "Лечение аутоиммунного тиреоидита").

7. Лечение симптоматического тиреотоксикоза

В начальном периоде подострого тиреоидита происходит поступление в кровь в избыточном количестве тиреоидных гормонов вследствие повышенной проницаемости сосудов на фоне воспаления, что обуславливает появление в клинической картине симптомов тиреотоксикоза. Однако лечение антигипертиреоидными средствами (мерказолил) в гипертиреоидную фазу нецелесообразно, так как тиреотоксикоз обусловлен ускоренным поступлением в кровь ранее синтезированных гормонов. Истинного же повышения гормонообразовательной функции щитовидной железы обычно нет.

Рекомендуется назначение β -адреноблокаторов, которые устраняют тахикардию, способствуют переходу T_4 в неактивную реверсивную форму T_3 . Применяется анаприлин в суточной дозе от 40 до 120 мг на протяжении гипертиреоидной фазы.

При своевременной диагностике и правильном лечении заболевание заканчивается выздоровлением через 2-3 месяца. Однако в некоторых случаях (обычно при запоздалой диагностике, неправильном лечении, нарушении иммунного статуса) возможны частые рецидивы и заболевание длится до 2 лет. Подострый тиреоидит может закончиться развитием латентного или клинически выраженного гипотиреоза.

8. Диспансеризация

Лица, перенесшие подострый тиреоидит, должны находиться на диспансерном наблюдении у эндокринолога в течение 2 лет. Обязательными являются динамическое исследование состояния щитовидной железы, т.е. определение ее размеров, плотности, подвижности; изучение содержания в крови T_3 , T_4 , ТТГ, антител к тиреоглобулину, микросомальному антигену; ультразвуковое исследование щитовидной железы.

Больные снимаются с диспансерного учета только в случае полного клинического и лабораторного выздоровления.

При развитии гипотиреоза диспансерное наблюдение и заместительная терапия тиреоидными препаратами проводятся пожизненно.

Лечение хронического фиброзного тиреоидита Риделя

Хронический фиброзный тиреоидит (фиброзно-инвазивный тиреоидит) — редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся замещением нормальной ткани щитовидной железы очень плотной фиброзной, очаговым или диффузным ее увеличением со сдавлением близлежащих органов.

Лечение тиреоидита Риделя только хирургическое. При диффузном поражении щитовидной железы рекомендуются удаление части обеих долей и экстирпация перешейка, при одностороннем процессе — резекция соответствующей доли. Хирургическое лечение вызывает задержку прогрессирования фиброзного тиреоидита и устраняет компрессионные явления. При развившемся гипотиреозе назначается пожизненная заместительная терапия тиреоидными гормонами.

Лечение гипотиреоза

Гипотиреоз — синдром недостаточного обеспечения организма гормонами щитовидной железы

В зависимости от причины различают следующие формы заболевания: первичную, вторичную, третичную, периферическую, смешанную, врожденную, приобретенную.

Первичный гипотиреоз — недостаточная продукция гормонов щитовидной железы, обусловленная различными патологическими процессами в самой железе. Эта форма гипотиреоза встречается наиболее часто и составляет 90-95% всех случаев недостаточности функции щитовидной железы.

Вторичный гипотиреоз — недостаточная функция щитовидной железы, обусловленная нарушением образования или секреции тиреотропного гормона аденогипофизом.

Третичный гипотиреоз — недостаточная функция щитовидной железы, обусловленная поражением гипоталамуса и уменьшением секреции тиролиберина.

Периферическая форма гипотиреоза — это гипотиреоз, связанный с инактивацией тиреоидных гормонов в процессе циркуляции или обусловленный снижением чувствительности клеточных рецепторов тиреоидзависимых органов и тканей к тироксину и трийодтирону при нормальном биосинтезе и секреции тиреоидных гормонов.

1. Этиологическое лечение

Этиологическое лечение гипотиреоза возможно далеко не всегда и почти неэффективно. В редких случаях этиологическое лечение может оказать положительный эффект. Так, своевременная противовоспалительная терапия при инфекционно-воспалительном поражении гипоталамо-гипофизарной области может привести к восстановлению тиреотропной функции гипофиза. Обратимым может быть лекарственный гипотиреоз.

2. Заместительная терапия тиреоидными препаратами

Основным методом лечения первичного, вторичного и третичного гипотиреоза является заместительная терапия тиреоидными гормонами и содержащими их препаратами.

Применяются следующие тиреоидные препараты.

Тиреоидин (высушенная щитовидная железа животных) — выпускается в таблетках по 0.05 и 0.1 г. Содержание йода в тиреоидине составляет от 0.1 до 0.23%. Содержание T_3 и T_4 в тиреоидине зависит от того, из щитовидной железы какого животного он по-

лучен. В тиреоидине, полученном из щитовидной железы свиньи, соотношение T_4 и T_3 составляет (2-3):1, крупного рогатого скота — 3:1, овец — 4.5:1. Ориентировочно 0.1 г тиреоидина содержит 8-10 мкг T_3 и 30-40 мкг T_4 .

L-тироксин (эутирокс) — натриевая соль левовращающего тироксина, выпускается в таблетках по 50 и 100 мкг. Действие L-тироксина после приема внутрь проявляется через 24-48 ч, период полувыведения составляет 6-7 дней.

Трийодтиронин — выпускается в таблетках по 20 и 50 мкг. Действие трийодтиронина начинается спустя 4-8 ч после приема внутрь, максимум действия приходится на 2-3-й день, полное выведение препарата из организма наступает через 10 дней.

При приеме трийодтиронина внутрь всасывается 80-100% препарата. Трийодтиронин обладает в 5-10 раз большей биологической активностью, чем тироксин.

Тиреотом — 1 таблетка препарата содержит 40 мкг T_4 и 10 мкг T_3 .

Тиреотом-форте — 1 таблетка препарата содержит 120 мкг T_4 и 30 мкг T_3 .

Тиреокмб — 1 таблетка препарата содержит 70 мкг T_4 , 10 мкг T_3 и 150 мкг калия йодида.

Основными принципами лечения гипотиреоза тиреоидными препаратами являются:

- заместительная терапия тиреоидными препаратами проводится в течение всей жизни, за исключением преходящих форм гипотиреоза (при передозировке тиреостатических средств во время лечения токсического зоба или в раннем послеоперационном периоде после субтотальной резекции щитовидной железы);
- подбор доз тиреоидных препаратов должен производиться постепенно и осторожно с учетом возраста больных, сопутствующих заболеваний, степени тяжести гипотиреоза и длительности его без лечения. Чем тяжелее гипотиреоз и чем дольше больные находились без заместительной терапии, тем выше чувствительность организма (особенно миокарда) к тиреоидным препаратам;
- при лечении больных пожилого возраста с сопутствующей ИБС начальные дозы тиреоидных препаратов должны быть минимальными и повышение их должно производиться медленно, под контролем ЭКГ. Большие дозы препаратов и быстрое увеличение доз могут вызвать обострение ИБС, возможно развитие безболевой ишемии миокарда;
- назначение следующей дозы производится после проявления полного эффекта от предыдущей дозы (для проявления полного эффекта T_3 требуется 2-2.5 недели, T_4 — 4-6 недель).

Препаратом выбора в лечении гипотиреоза является L-тироксин в силу следующих особенностей:

- отрицательное кардиотропное действие L-тироксина значительно менее выражено, чем у трийодтиронина и содержащих его препаратов;
- постоянная конверсия тироксина в трийодтиронин обеспечивает минимальные колебания уровня в крови трийодтиронина — биологически более активного гормона.

Начальная доза L-тироксина в большинстве случаев составляет 1,6 мкг/кг 1 раз в сутки (в среднем 100-125 мкг в сутки). Учитывая возможность безболевого ишемии миокарда, пожилым больным L-тироксин назначают по 25-50 мкг 1 раз в сутки.

Суточную дозу препарата следует увеличивать постепенно, на 25-50 мкг каждые 4 недели, до полной компенсации недостаточности щитовидной железы. Лечение проводится под контролем уровня T_4 и ТТГ в крови и динамики клинических проявлений. Уровень ТТГ при первичном гипотиреозе повышен и в ходе лечения гипотиреоза нормализуется медленно.

Некоторые эндокринологи рекомендуют начинать лечение тироксином с 10-25 мкг, увеличивая дозу на 25 мкг каждые 4 недели (до 100-200 мкг в сутки).

Обычно доза тироксина, необходимая для достижения эутиреоза, составляет 150-200 мкг в сутки. Однако эта доза не может быть одинаковой для всех больных. Доза тироксина, обеспечивающая эутиреоидное состояние, индивидуальна и может значительно отличаться от указанной.

Монотерапия трийодтиронином не получила широкого распространения в связи с более выраженным отрицательным кардиотропным влиянием (особенно у лиц пожилого возраста) по сравнению с тироксином, а также потому, что для обеспечения стабильного уровня трийодтиронина в крови необходимы более частые приемы.

Многими эндокринологами применяется методика комбинированного лечения трийодтиронином и тиреоидином.

Начальные дозы трийодтиронина составляют 2-5 мкг, тиреоидина — 0,025-0,05 г. Затем дозу трийодтиронина повышают каждые 3-5 дней на 2-5 мкг и тиреоидина — на 0,025-0,05 г каждые 7-10 дней до достижения оптимальной дозы, вызывающей эутиреоидное состояние. Эта доза, разумеется, индивидуальна и может достигать для тиреоидина 0,2-0,25 г, для трийодтиронина — 50 мкг. Иногда эти дозы могут быть даже более высокими.

Считается, что 25 мкг трийодтиронина эквивалентны 100 мкг тироксина по влиянию на миокард.

При отсутствии тироксина для заместительной терапии гипотиреоза можно воспользоваться комбинированными препаратами — тиреоккомбом, тиреотомом, тиреотомом-форте. Начальная доза

этих препаратов составляет $1/4-1/8$ таблетки 1 раз в день. Дальнейшее повышение доз производится медленно — на $1/4-1/2$ таблетки 1 раз в 1-2 недели до достижения оптимальной дозы (она может достигать 1-2 таблеток в день, иногда — больше).

Монотерапия тиреоидином в настоящее время применяется редко. Это обусловлено нестабильным составом препарата, а также плохой его всасываемостью слизистой оболочкой ЖКТ (в кишечнике тиреоидин вначале гидролизуются и только потом содержащиеся в нем T_3 и T_4 всасываются в кровь). Кроме того, в тиреоидине содержатся тиреоглобулин и другие антигенные структуры, которые могут способствовать аутоиммунизации щитовидной железы.

Однако при отсутствии других препаратов тиреоидных гормонов приходится проводить заместительную терапию тиреоидином. Начальная доза тиреоидина для людей молодого и среднего возраста составляет 0,05 г, а для пожилых людей — 0,025 г. Через каждые 3-5 дней дозу постепенно увеличивают, доводя ее до оптимальной (0,15-0,2 г в сутки, редко — больше).

При наличии ИБС тиреоидин назначают по 0,02 г, увеличивая дозу каждую неделю на 0,01 г. Одновременно следует назначить средства, улучшающие коронарное кровообращение и обменные процессы в миокарде.

3. Особенности лечения гипотиреоза у больных с сопутствующей ИБС

На фоне лечения тиреоидными препаратами у больных ИБС могут участиться приступы стенокардии, повыситься АД, развиться тахикардия, возможны различные аритмии. Описаны случаи развития инфаркта миокарда у больных ИБС при лечении тиреоидными препаратами.

Правила лечения гипотиреоза у больных с сопутствующей ИБС:

- лечение гипотиреоза следует начинать с минимальных доз тиреоидных препаратов и медленно повышать их до оптимальных доз, вызывающих эутиреоидное состояние;
- предпочтение из всех тиреоидных препаратов следует отдать L-тироксину как наименее кардиотоксичному;
- лечение тиреоидными препаратами и особенно увеличение их дозы должны проводиться под контролем АД, ЧСС, ЭКГ;
- следует учитывать способность тиреоидных препаратов усиливать действие антикоагулянтов;
- при развитии инфаркта миокарда необходимо отменить тиреоидные препараты на несколько дней с последующим назначением их в меньшей дозе.

4. Лечение врожденного гипотиреоза

При лечении врожденного гипотиреоза рекомендуются следующие дозы L-тироксина: в возрасте 1-6 месяцев — 25-50 мкг в сутки, в возрасте 7-12 месяцев — 50-75 мкг в сутки, в возрасте 2-5 лет — 75-100 мкг в сутки, в возрасте 6-12 лет — 100-150 мкг в сутки, в возрасте старше 12 лет — 150 мкг в сутки.

5. Лечение вторичного гипотиреоза

При лечении больных вторичным гипотиреозом препараты тиреотропина почти не используются, так как они обладают аллергизирующими свойствами. К этим препаратам вырабатываются антитела, снижающие их эффективность.

Основным методом лечения вторичного гипотиреоза также является заместительная терапия тиреоидными препаратами. Принципы лечения такие же, как и при первичном гипотиреозе, однако следует учесть, что вторичный гипотиреоз часто сочетается с гипокортицизмом вследствие недостаточной продукции кортикотропина и быстрое увеличение дозы тиреоидных гормонов может вызвать острую надпочечниковую недостаточность. В связи с этим заместительная терапия тиреоидными препаратами в первые 2-4 недели должна сопровождаться приемом небольших доз преднизолона (5-10 мг в сутки), особенно при тяжелом течении гипотиреоза.

В редких случаях вторичного не далеко зашедшего гипотиреоза (опухоль гипоталамо-гипофизарной зоны, инфекционно-воспалительный процесс в этой зоне) этиологическое лечение (лучевая терапия, противовоспалительное лечение) может привести к выздоровлению.

При лечении *третичного гипотиреоза* лечение тиреолиберинном широкого распространения не получило и основой терапии является применение тиреоидных препаратов.

Кроме заместительной терапии тиреоидными препаратами больные гипотиреозом должны получать поливитаминные комплексы, необходимо также проводить коррекцию нарушений липидного обмена (см. раздел "Коррекция нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом") и принимать средства, улучшающие функциональное состояние головного мозга (пирацетам, ноотропил).

Лечение гипотиреоза проводится пожизненно. После подбора оптимальной дозы гормонального препарата больной должен обследоваться ежегодно, при этом обязательным является определение содержания в крови тиреоидных гормонов и тиреотропина. Оптимальной дозой тироксина считается такая, которая обеспечивает эутиреоидное состояние и нормальный уровень тиреотропина в крови. Обычно это 100-200 мкг тироксина или 2-4 таблетки тиреотома или 1.5-2.5 таблетки тиреокомба в сутки.

При длительной терапии тиреоидными препаратами переносимость их больными может улучшаться, к тому же с возрастом потребность в тиреоидных препаратах несколько снижается. Тем не менее врач должен постоянно обращать внимание на возможность появления побочных действий тиреоидных препаратов, что наиболее вероятно при передозировке:

- тахикардия, нарушение сердечного ритма, обострение ИБС;
- артериальная гипертензия;
- диспептические явления и боли в эпигастрии.

В лечении периферической формы гипотиреоза в настоящее время рекомендуется применение плазмафереза и гемосорбции, что позволяет в ряде случаев удалить из крови антитиреоидные антитела и восстановить чувствительность тканей к тиреоидным гормонам.

6. Диспансеризация

Диспансерное наблюдение больных гипотиреозом осуществляется эндокринологом пожизненно.

Задачами диспансерного наблюдения являются прежде всего подбор адекватной, хорошо переносимой дозы тиреоидных препаратов и обеспечение эутиреоидного состояния.

Лечение в амбулаторных условиях проводится при гипотиреозе легкой и средней степеней тяжести. Госпитализации подлежат больные с тяжелым течением гипотиреоза и больные с гипотиреозом, осложненным тяжелыми сопутствующими заболеваниями (гипертоническая болезнь, ИБС и др.).

Больной осматривается эндокринологом и терапевтом 3-4 раза в год. Во время посещений врача производится общий анализ крови и мочи, анализ крови на содержание холестерина, триглицеридов, β -липопротеинов, глюкозы, записывается ЭКГ. Необходим постоянный контроль за массой тела больного. 2 раза в год производится определение содержания в крови T_3 , T_4 , антител к тиреоглобулину, кортизола, тиреотропного гормона. Результаты этих исследований учитываются при выборе дозы тиреоидных препаратов.

Во время диспансерного наблюдения решается вопрос о трудоспособности больного. Больные с легкой и средней степенями тяжести гипотиреоза при своевременно начатой и адекватно проводимой заместительной терапии восстанавливают трудоспособность, однако следует избегать тяжелого физического труда и работы, связанной с пребыванием на улице в холодную пору года.

При тяжелом гипотиреозе возможно значительное снижение трудоспособности, особенно у лиц интеллектуального труда.

Лечение гипотиреоидной комы

Гипотиреоидная кома — крайне тяжелое проявление гипотиреоза, характеризующееся резчайшим обострением всех симптомов заболевания и потерей сознания.

Лечебная программа при гипотиреоидной коме.

1. Заместительная терапия тиреоидными препаратами.
2. Применение глюкокортикоидов.
3. Борьба с гиповентиляцией и гиперкапнией, оксигенотерапия.
4. Устранение гипогликемии.
5. Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы.
6. Устранение выраженной анемии.
7. Устранение гипотермии.
8. Лечение сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний и устранение других причин, которые привели к развитию комы.

Больные в состоянии гипотиреоидной комы должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии и реанимации. Необходимо пунктировать кубитальную вену и сразу взять кровь для определения содержания тироксина, трийодтиронина, тиреотропина, кортизола, глюкозы, натрия, хлоридов, газового состава крови, КЩР. Однако к выведению больного из гипотиреоидной комы следует приступать немедленно, не дожидаясь результатов анализа. Необходимо также записать ЭКГ, произвести катетеризацию мочевого пузыря, назначить консультацию невропатолога.

1. Заместительная терапия тиреоидными гормонами

Заместительная терапия тиреоидными гормонами является основой лечения больного, находящегося в гипотиреоидной коме. Однако учитывая большое значение в развитии гипотиреоидной комы глюкокортикоидной недостаточности и невозможность в ряде случаев дифференцировать первичную и вторичную гипотиреоидную недостаточность, лечение гипотиреоидной комы следует проводить сочетанным назначением тиреоидных и глюкокортикоидных препаратов.

Препаратом выбора в заместительной терапии тиреоидными гормонами при гипотиреоидной коме является L-тироксин в связи с его меньшим отрицательным влиянием на миокард. Это чрезвы-

чайно важно для больных с ИБС. Превращение тироксина в трийодтиронин, который более активен, происходит в периферических тканях постепенно.

Лечение рекомендуется начинать с внутривенного введения тироксина по 250 мг каждые 6 ч, что приводит к повышению уровня гормона в периферических тканях до насыщения в течение 24 ч (Ф. М. Эгарт, 1991). Затем переходят на поддерживающие дозы тироксина — 50-100 мкг в сутки.

М. И. Балаболкин (1989) рекомендует первоначальную суточную дозу тироксина (400-500 мкг) вводить внутривенно медленно. В последующие дни дозу уменьшают до 50-100 мкг.

В связи с тем, что действие тироксина проявляется позднее, чем трийодтиронина, ранее рекомендовалось внутривенное введение трийодтиронина в дозе 25-50 мкг. Трийодтиронин значительно быстрее проявляет метаболические эффекты и быстрее проникает в ЦНС через гематоэнцефалический барьер. Однако внутривенное введение трийодтиронина может оказать отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему. Поэтому существует методика лечения трийодтиронином путем введения его через желудочный зонд. Вводят вначале 100 мкг трийодтиронина, добавляя затем 25-100 мкг каждые 12 ч, уточняя дозу в зависимости от динамики повышения температуры тела и клинической симптоматики. Всасываемость через слизистую оболочку ЖКТ как трийодтиронина, так и тироксина при гипотиреоидной коме значительно снижена. Однако при отсутствии препаратов тироксина для внутривенного введения врач должен воспользоваться введением трийодтиронина или тироксина через желудочный зонд.

Лечение тиреоидными препаратами проводится под обязательным контролем ЭКГ, АД, ЧСС, частоты дыхания.

2. Применение глюкокортикоидов

Лечение глюкокортикоидными препаратами должно проводиться одновременно с применением тиреоидных препаратов, так как последние могут усугубить имеющуюся у больных надпочечниковую недостаточность.

Рекомендуется одновременно с тиреоидными гормонами вводить внутривенно или через желудочный зонд каждые 2-3 ч 10-15 мг преднизолона или 25 мг водорастворимого гидрокортизона (гидрокортизона гемисукцината), а внутримышечно — по 50 мг гидрокортизона 3-4 раза в сутки (Ф. М. Эгарт, 1991). Через 2-4 дня дозу глюкокортикоидов постепенно снижают.

В. Г. Баранов (1977) рекомендовал вводить 100 мг преднизолона внутривенно капельно в течение суток или внутримышечно 100-300 мг гидрокортизона в сутки, В. С. Лукьянчиков, А. П. Калинин (1981) — 90-120 мг преднизолона в сутки.

М. И. Балаболкин (1989) считает, что следует одномоментно ввести внутривенно 50-100 мг гидрокортизона гемисукцината, а суточная доза этого препарата может составить 200 мг.

После восстановления сознания, улучшения общего состояния, нормализации ЧСС и частоты дыхания глюкокортикоиды постепенно отменяют.

3. Борьба с гиповентиляцией и гиперкапнией, оксигенотерапия

У больных, находящихся в гипотиреоидной коме, наблюдают постепенное урежение дыхания, альвеолярная гиповентиляция, развитие респираторного ацидоза.

Для устранения ацидоза, улучшения легочной вентиляции ингалируется увлажненный кислород через носовые катетеры. Однако при развитии выраженного ацидоза этого недостаточно. В этом случае необходимо перейти на искусственную вентиляцию легких.

При резком урежении ритма дыхания следует вводить внутривенно 2-4 мл кордиамина, который стимулирует дыхательный центр. Введение кордиамина в течение суток можно повторить 3-4 раза под контролем АД.

4. Устранение гипогликемии

Нормализация уровня глюкозы в крови способствует улучшению функции головного мозга, миокарда, почек. Для устранения гипогликемии рекомендуются внутривенное введение 20-30 мл 40% раствора глюкозы и внутривенное капельное вливание 500-1000 мл 5% раствора глюкозы в зависимости от уровня ЦВД, величины ЧСС, диуреза.

5. Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы

У больных, находящихся в гипотиреоидной коме, нередко имеется выраженная артериальная гипотензия, а нередко — коллапс и явления левожелудочковой недостаточности.

Однако симпатотонические препараты, особенно норадреналин, противопоказаны. На фоне лечения тиреоидными препаратами они могут вызвать развитие инфаркта миокарда и усугубить имеющуюся сердечную недостаточность или спровоцировать ее.

Для борьбы с коллапсом применяется внутривенное капельное введение реополиглюкина, полиглюкина, 10% раствора альбумина, 5% раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида. Объем инфузионной терапии строго индивидуален и зависит от показателей ЦВД, АД, диуреза, выраженности симптомов сер-

дечной недостаточности и может составить от 0.5 до 1 л жидкости в сутки. Введение больших количеств жидкости может оказаться опасным из-за перегрузки сердца и усугубления сердечной недостаточности.

Для повышения АД можно воспользоваться внутривенным капельным введением *ангиотензинамида*, он оказывает сильное прессорное действие, обусловленное повышением периферического сопротивления сосудов, особенно артериол малого калибра. На тонус вен препарат влияет незначительно. Прямого действия на сердце ангиотензинamid не оказывает и в терапевтических дозах аритмий не вызывает.

Ангиотензинamid выпускается во флаконах по 0.001 г. Содержимое флакона растворяют в 250 мл 5% раствора глюкозы (концентрация полученного раствора — 4 мкг препарата в 1 мл) и вводят внутривенно капельно со скоростью 20 капель в минуту (4 мкг/мин). При недостаточном эффекте надо повысить скорость введения до 10-20 мкг/мин. При повышении систолического АД до 100 мм рт. ст. скорость инфузии можно снизить до 1-3 мкг/мин.

Препарат можно вводить длительно (в течение нескольких часов). При применении ангиотензинамида возможно усиление брадикардии, в этом случае необходимо введение 0.5-1 мл 0.1% раствора атропина подкожно.

При развитии сердечной недостаточности традиционно рекомендуются сердечные гликозиды (строфантин — внутривенно капельно 0.3-0.5 мл 0.05% раствора на 300 мл 5% раствора глюкозы). Однако следует учесть, что при гипотиреозе (особенно при гипотиреоидной коме) миокард гиперчувствителен к сердечным гликозидам и могут легко развиваться явления гликозидной интоксикации.

С целью улучшения метаболических процессов в миокарде полезно внутривенное введение 50-100 мг кокарбоксилазы (кофермента витамина В₁), 0.02 г пиридоксальфосфата (кофермента витамина В₆), 2 мл 0.5% раствора липоевой кислоты, 5 мл 10% раствора милдроната.

6. Устранение выраженной анемии

При выраженной анемии, когда содержание гемоглобина падает до 50 г/л и даже ниже, необходимо производить переливание эритроцитарной массы, в наиболее тяжелых случаях — неоднократно.

Купирование анемии уменьшает гипоксию органов и тканей, в том числе головного мозга, и способствует быстрейшему выходу из комы.

Лечение тиреоидными препаратами также способствует уменьшению анемии.

7. Устранение гипотермии

Прогрессирующее снижение температуры тела значительно ухудшает прогноз. Для согревания больного необходимо укутать одеялами, а также медленно повышать комнатную температуру (на 1 °С в час, но не выше 25 °С). Активное согревание больного грелками, лампами, бутылками с горячей водой не рекомендуется, потому что при этом происходит периферическая вазодилатация, что ухудшает кровоток во внутренних органах и вызывает развитие коллапса. В дальнейшем по мере проявления эффекта тиреоидных гормонов температура тела постепенно повышается.

8. Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний и устранение других причин гипотиреоидной комы

Для борьбы с инфекционно-воспалительными заболеваниями проводится лечение антибиотиками широкого спектра действия (см. в гл. "Лечение пневмонии"). Однако дозы антибиотиков до выхода больного из комы могут быть снижены, учитывая замедление процессов метаболизма и выведения антибиотиков из организма.

Во избежание развития гипотиреоидной комы следует своевременно диагностировать гипотиреоз, добиваться эутиреоидного состояния, проводить тщательную диспансеризацию больного и пожизненную заместительную терапию, своевременно устранять причины, которые могут привести к развитию комы.

При отсутствии своевременного и адекватного лечения больные в гипотиреоидной коме умирают преимущественно от дыхательной и сердечной недостаточности, в некоторых случаях — от тампонады сердца вследствие большого скопления выпота в полости перикарда. 40% больных погибают даже при своевременно начатой энергичной терапии.

Профилактика и лечение эндемического зоба

Эндемический зоб — увеличение щитовидной железы, развивающееся вследствие йодной недостаточности у лиц, проживающих в определенных географических районах с недостаточностью йода в окружающей среде (т.е. в эндемичной по зобу местности).

1. Лечение эндемического зоба

Основным методом лечения эндемического зоба является применение тиреоидных препаратов. Они тормозят выброс тиреотропина по принципу обратной связи, уменьшая размеры щитовидной железы. Эти препараты уменьшают также аутоиммунные реакции в щитовидной железе, являются средством профилактики гипотиреоза и малигнизации у больных эутиреоидным зобом и средством заместительной терапии при развитии гипотиреоза.

Показания для назначения тиреоидных препаратов при эндемическом зобе:

- диффузный эутиреоидный зоб 16-2-3 ст. увеличения (по мнению некоторых эндокринологов — 1а-2-3 ст.);
- гипотиреоз у больного с любой формой и с любой степенью увеличения щитовидной железы (методику лечения см. в гл. "Лечение гипотиреоза").

Для лечения эндемического зоба применяются *L-тироксин*, *трийодтиронин*, *тиреотом*, *тиреотом-форте*.

L-тироксин назначается вначале по 50 мкг в сутки утром до еды (при появлении диспептических явлений — после еды). При отсутствии явлений медикаментозного гипертиреоза (потливость, тахикардия, чувство раздражительности, жара) через 4-5 дней можно постепенно повышать дозу и довести ее до оптимальной — 100-200 мкг в сутки. Препарат следует назначать преимущественно в первой половине дня.

Начальная доза *трийодтиронина* составляет 20 мкг 1-2 раза в день (в первой половине дня), в последующем через каждые 5-7 дней при хорошей переносимости и отсутствии явлений медикаментозного гипертиреоза дозу можно постепенно повышать и довести ее до 100 мкг в сутки.

Лечение *тиреотомом* (в 1 таблетке содержится 10 мкг Т₃ и 40 мкг Т₄) начинается с 1/2 таблетки в день (утром), затем постепенно каждую неделю дозу повышают и доводят до 2 таблеток в сутки.

Тиреотом-форте (1 таблетка содержит 30 мкг T_3 и 120 мкг T_4) назначается вначале по $1/2$ таблетки в сутки, в дальнейшем при хорошей переносимости дозу препарата повышают до $1-1\frac{1}{2}$ таблетки в сутки.

Реже в лечении эндемического зоба применяется **тиреокомб**. 1 таблетка тиреокомба содержит 10 мкг T_3 , 70 мкг T_4 и 150 мкг калия йодида. Начальная доза препарата составляет $1/2$ таблетки в сутки, в дальнейшем доза постепенно повышается каждые 5-7 дней и доводится до оптимальной (1-2 таблетки в сутки). Учитывая наличие в тиреокомбе калия йодида и во избежание передозировки йода, приводящей к йод-базедовизму, лечение тиреокомбом целесообразно проводить курсами по 2-3 месяца с перерывами на такой же срок.

Лечение больных эндемическим зобом тиреоидными препаратами длится долго — в течение 6-12 месяцев в зависимости от динамики размеров щитовидной железы.

В ходе лечения тиреоидными препаратами каждые 3 месяца следует проводить контрольные осмотры больного с измерением окружности шеи, УЗИ щитовидной железы, пальпацией зоба. При уменьшении зоба дозы тиреоидных препаратов можно понижать.

В последние годы появились сообщения о возможности лечения диффузного эутиреоидного зоба **калия йодидом**. Препарат выпускается фирмой "Берлин-хеми" в таблетках с содержанием в 1 таблетке 262 мкг калия йодида, что соответствует 200 мкг йода.

Согласно инструкции фирмы, дозировки калия йодида следующие:

- новорожденным, детям и подросткам — $1/2-1$ таблетка в сутки (т.е. 100-200 мкг йода);
- взрослым молодого возраста — $1\frac{1}{2}-2\frac{1}{2}$ таблетки в сутки (т.е. 300-500 мкг йода).

Лечение зоба у новорожденных проводится обычно 2-4 недели. Лечение зоба у детей, подростков и взрослых длится в течение 6-12 месяцев и дольше.

Считается, что вышеуказанные дозы калия йодида не вызывают эффекта Wolf-Chaikoff (т.е. не вызывают торможения органификации йода в щитовидной железе, его усвоения и не нарушают синтеза тиреоидных гормонов). Такой эффект развивается только при назначении доз йода свыше 1 мкг в сутки.

При эндемическом зобе с гипотиреозом назначаются оптимальные дозы тиреоидных препаратов для компенсации, но достигают этих доз постепенно, особенно у лиц пожилого возраста.

Лечение гипотиреоза проводится тиреоидными препаратами пожизненно (см. в гл. "Лечение гипотиреоза").

Хирургическое лечение эндемического зоба проводится по следующим показаниям:

- узловых формы зоба (во избежание возможной малигнизации);
- большие размеры зоба, в том числе со сдавлением близлежащих органов;
- подозрение на малигнизацию.

2. Профилактика эндемического зоба

Комплекс профилактических противозобных мероприятий складывается из следующих основных компонентов (И. И. Дедов, 1992).

1. Массовая популяционная йодная профилактика путем продажи населению йодированной соли (25 г калия йодида на 1 т поваренной соли), дополняемая в отдельных очагах продаж богатых йодом или йодированных продуктов питания (хлеб, кондитерские изделия).

2. Групповая и индивидуальная профилактика антиструмином.

Групповая профилактика антиструмином проводится в организованных детских коллективах (садики, школы, интернаты), беременным и кормящим женщинам с учетом повышенной потребности растущего организма в тиреоидных гормонах (1-2 таблетки в неделю) под контролем суточной экскреции йода с мочой.

Индивидуальная профилактика антиструмином проводится лицам, перенесшим операцию по поводу эндемического зоба, но находящимся в состоянии эутиреоза, а также лицам, временно проживающим в районах зобной эндемии.

В 1 таблетке антиструмина содержится 1 мг калия йодида. С целью профилактики эндемического зоба принимается в следующих дозах:

- дошкольникам — по $1/2$ таблетки в неделю;
- школьникам по 7 класс включительно — по 1 таблетке в неделю;
- старшим школьникам, беременным и кормящим матерям — по 2 таблетки в неделю.

Фирма "Берлин-хеми" рекомендует в целях профилактики эндемического зоба прием калия йодида-200 (1 таблетка содержит 200 мкг йода) в следующих дозах:

- детям — от 50 до 100 мкг йода ($1/4-1/2$ таблетки) в сутки;
- подросткам и взрослым — 100-200 мкг йода ($1/2-1$ таблетка) в сутки;
- в период беременности и кормления грудью — 150-200 мкг йода (1 таблетка) в сутки.

Профилактический прием калия йодида фирмы “Берлин-хеми” должен продолжаться в течение нескольких лет, нередко в течение всей жизни.

В последнее время для профилактики зоба, особенно в труднодоступных районах, широкое применение получило йодированное масло, вводимое внутримышечно. Одна внутримышечная инъекция (2-4 мл) обеспечивает стабильный синтез тиреоидных гормонов в течение 4-5 лет. Можно также применять йодированное масло в капсулах (*йодлипол*). 1 капсула, принятая внутрь, обеспечивает организм необходимым количеством йода в течение года.

Лечение гипопаратиреоза

Гипопаратиреоз — заболевание, характеризующееся абсолютным или относительным дефицитом паратгормона, что приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике, понижению его мобилизации из костей, относительному уменьшению канальцевой реабсорбции в почках, развитию гипокальциемии и гиперфосфатемии, повышению нервно-мышечной возбудимости (тетании).

Лечебная программа при гипопаратиреозе.

1. Купирование приступа тетании (гипокальциемического криза).
2. Перманентная терапия:
 - лечебное питание;
 - лечение препаратами кальция;
 - лечение препаратами витамина D и тахистинном;
 - лечение препаратами магния;
 - лечение поражений ЦНС;
 - ультрафиолетовое облучение кожи;
 - трансплантация парашитовидных желез.

1. Купирование приступа тетании

Приступ тетании (гипокальциемический криз) является неотложным состоянием и требует немедленного оказания помощи, так как может сопровождаться ларинго- и бронхоспазмом, что приводит к асфиксии. Кроме того, во время гипокальциемического криза возможен длительный и интенсивный коронарораспизм, что может привести к тяжелым нарушениям коронарного кровообращения.

Неотложная терапия тетании заключается во внутривенном введении препаратов кальция. Наиболее часто применяется 10% раствор *кальция хлорида*, 1 мл такого раствора содержит 9 мг Ca^{++} . Кальций быстро утилизируется тканями и быстро выводится с мочой, потому, согласно данным В. С. Лукьянчикова и А. П. Калинин (1981), рекомендуется сразу вводить внутривенно не менее 40 мл 10% раствора кальция хлорида, что обеспечивает терапевтический эффект примерно на 8 ч.

Если для купирования тетании вводить внутривенно обычно рекомендуемую дозу (10-20 мл 10% раствора) кальция хлорида, то гипокальциемия при этом устраняется всего лишь на 2-3 ч.

Если введение 40 мл 10% раствора кальция хлорида оказалось неэффективным или кратковременным, рекомендуется длительная (в течение 4-6 ч) внутривенная инфузия 100 мл 10% раствора кальция хлорида в 500 мл 5% раствора глюкозы.

Для купирования тетании можно пользоваться внутривенным введением 10% раствора *кальция глюконата*, но он содержит на 50% меньше ионов кальция на единицу объема 10% раствора, поэтому его доза должна быть удвоена по сравнению с дозой кальция хлорида.

Glatter (1992) рекомендует для купирования гипокальциемического криза следующую методику: внутривенно вводятся 20 мл 10% раствора кальция глюконата в течение 10 мин, затем 60 мл 10% раствора кальция глюконата растворяются в 500 мл 5% раствора глюкозы и вводятся внутривенно со скоростью 0.5-2 мг/кг/ч.

Во время лечения внутривенным введением солей кальция необходимо каждые 4 ч проверять содержание кальция в крови во избежание передозировки.

Если после окончания внутривенного введения препаратов кальция приступы тетании возобновляются, необходимо вводить кальция хлорид или кальция глюконат повторно.

Рекомендуется одновременно принимать препараты кальция внутрь.

Многие эндокринологи по-прежнему рекомендуют применять при гипокальциемическом кризе *паратиреоидин* — экстракт парашитовидных желез крупного рогатого скота, он воспроизводит эффекты паратгормона и повышает содержание кальция в крови. Препарат вводится внутримышечно в дозе 40-100 ЕД (2-5 мл). Эффект паратиреоидина наступает через 2-3 ч и длится около 24 ч, максимум действия проявляется через 18 ч. В связи с медленным развитием действия препарат должен применяться только после предварительного введения солей кальция (хлорида или глюконата), которые сразу купируют тетанию. Для перманентной терапии паратиреоидин применяют редко в связи с тем, что к нему вырабатываются антитела и наступает резистентность после 1-1.5 месяца лечения. К тому же нередко развиваются выраженные аллергические реакции.

После купирования судорог внутривенным введением препаратов кальция можно ввести внутривенно с целью успокоения больных 2 мл седуксена или реланиума.

При развитии тяжелого ларингоспазма, асфиксии прибегают к интубации, иногда может потребоваться трахеотомия.

2. Перманентная терапия

2.1. Лечебное питание

Для лечения гипопаратиреоза применяется диета, богатая солями кальция и магния и бедная фосфором.

Больному рекомендуются молоко, творог, сыр, капуста, морковь, салат, редис, абрикосы, лимоны, клубника, малина, толокно. Желательно также употребление печени, яичного желтка, сельди, рыбьего жира, поскольку эти продукты содержат холекальциферол, который усиливает всасывание кальция в кишечнике.

Необходимо резко ограничить употребление мяса, так как оно содержит много фосфора. Кроме того, употребление мяса усиливает тетанию в связи со снижением дезинтоксикационной функции печени.

2.2. Лечение препаратами кальция

Прием препаратов кальция считается основным методом перманентного лечения гипопаратиреоза. Наиболее часто применяются кальция хлорид (содержит 18% кальция), кальция глюконат (содержит 9% кальция), кальция лактат (содержит 13% кальция).

Кальция хлорид применяется внутрь в виде 10% раствора по 1-2 столовые ложки 3-6 раз в сутки в зависимости от выраженности гипокальциемии. Однако кальция хлорид значительно раздражает желудок, появляется тошнота, нередко возникают боли в эпигастрии. Поэтому препарат лучше принимать после еды.

Значительно лучше переносится *кальция глюконат*, который назначается внутрь в таблетках по 0.5 г в суточной дозе 6-10 г в начале лечения, а затем по мере повышения содержания кальция в крови можно перейти на индивидуальную поддерживающую дозу (2-6 г в сутки).

Кальция лактат может назначаться внутрь вначале в суточной дозе 6-10 г, в дальнейшем доза может быть понижена в зависимости от клинической выраженности симптомов заболевания и уровня кальция в крови.

При лечении препаратами кальция необходимо учитывать следующие обстоятельства:

- в начале лечения дозы препаратов могут быть большими, позволяющими купировать симптомы гипопаратиреоза;
- по мере улучшения состояния больного производится снижение дозы препаратов кальция и назначается индивидуальная поддерживающая доза, при этом учитываются выраженность клиники, время появления симптома Труссо, содержание кальция в крови;

- в начале лечения препаратами кальция для лучшего его всасывания рекомендуется одновременное назначение витамина D, который усиливает всасывание кальция в кишечнике;
- следует своевременно констатировать симптомы гиперкальциемии (см. ниже).

Наряду с препаратами кальция рекомендуется применять *алюминия гидроксид* по 45 мл 3 раза в день за 20 мин до еды. Препарат связывает фосфаты в кишечнике, уменьшает их всасывание и содержание фосфора в крови. Можно с этой же целью применять *алмагель* по 1 десертной ложке 3-4 раза в день (препарат содержит алюминия гидроксид).

2.3. Лечение препаратами витамина D и тахистином

Препараты витамина D усиливают кишечную абсорбцию и реабсорбцию кальция в почечных канальцах, а также стимулируют его мобилизацию из костей и поступление в кровь.

Наиболее эффективным является *витамин D₃*, который выпускается в виде масляного раствора в капсулах для перорального приема под названиями *оксидевит*, *альфакальцидиол*, *оксихолекальциферол*.

Оксидевит является природным метаболитом витамина D₃ и выпускается в капсулах по 0.25, 0.5 и 1 мкг.

В остром периоде болезни суточная доза оксидевита может составлять 2-4 мкг, поддерживающая суточная доза — 0.5-1 мкг.

Практически аналогичным оксидевиту является *рокалтрол*, который является 1,25(OH)₂-холекальциферолом и выпускается в капсулах в тех же дозах, что и оксидевит, и в виде масляного раствора, содержащего 2 мкг/мл (т.е. 0.1 мкг препарата в одной капле раствора). Рокалтрол назначается в тех же дозах, что и оксидевит.

При отсутствии оксидевита и рокалтрола можно воспользоваться препаратами *витамина D₂* (эргокальциферола). Витамин D₂ обладает теми же свойствами, что и препараты витамина D₃, но менее активен.

Эргокальциферол выпускается в виде масляных и спиртовых растворов.

Масляные растворы эргокальциферола:

- 0.0625% раствор — в 1 мл содержится 25,000 МЕ, в 1 капле — 625 МЕ;
- 0.125% раствор — в 1 мл содержится 50,000 МЕ, в 1 капле — 1250 МЕ;
- 0.5% раствор — в 1 мл содержится 200,000 МЕ, в 1 капле — 5000 МЕ.

0.5% *спиртовой раствор* эргокальциферола содержит в 1 мл 200,000 МЕ, в 1 капле — 4000 МЕ.

В остром периоде назначают эргокальциферол по 200,000-400,000 МЕ в сутки под контролем содержания кальция в крови. Витамин D₂ проявляет свое действие на третьи сутки. При нормализации кальция в крови дозу эргокальциферола снижают до поддерживающей — 25,000-50,000 МЕ в сутки.

Близким к эргокальциферолу по действию является *дигидротрахистерол* (тахистин). Он способствует увеличению всасывания кальция в кишечнике и выведению фосфора с мочой. Препарат выпускается в виде 0.1% масляного раствора по 10 и 50 мл во флаконе. В 1 мл раствора содержится 1-1.25 мг дигидротрахистерола.

В остром периоде тахистин назначается по 20-40 капель 4 раза в день, поддерживающая доза — 10-20 капель 3 раза в день.

Лечение препаратами витамина D и тахистином сочетают с приемом препаратов кальция.

При передозировке витамина D возможно появление симптомов гиперкальциемии:

- полиурии с низкой плотностью мочи;
- выраженной жажды;
- тошноты, рвоты, болей в животе;
- потери аппетита; сухости во рту;
- нефрокальциноза.

При развитии такой симптоматики необходимо отменить препараты витамина D, исключить из рациона молочные продукты, рекомендовать обильное питье. При тяжело протекающей гиперкальциемии целесообразно применение глюкокортикоидов (они усиливают выведение кальция с мочой и уменьшают гиперкальциемию).

Токсическое действие больших доз препаратов витамина D₂ и D₃ ослабевает при одновременном приеме витамина А по 10,000-15,000 МЕ в сутки и витамина С по 0.05-0.1 г 3 раза в день.

2.4. Лечение препаратами магния

При лечении гипопаратиреоза целесообразно включить в комплексную терапию препараты магния, так как они повышают эффективность вышеизложенных лечебных мероприятий.

Fehlinger (1979), Nair (1979) рекомендуют при резистентности больного гипопаратиреозом к так называемому рутинному лечению дополнительно назначать *магния сульфат*.

Особенно показано назначение магния сульфата внутримышечно по 10-20 мл 25% раствора 1 раз в день в течение 2-3 дней под контролем АД (возможно его снижение) в остром периоде, а также при гипомagneмизме. Можно рекомендовать прием *магния оксида* внутрь по 0.5 г 3 раза в день.

2.5. Лечение поражений ЦНС

С целью улучшения функционального состояния ЦНС рекомендуется прием *пирацетама* (ноотропила) в таблетках или капсулах по 0.04 г 3 раза в день в течение 1 месяца.

Для нормализации церебрального кровотока рекомендуются *кавинтон* в таблетках по 0.005 г 3 раза в день в течение 1 месяца, *инстенон* (комбинированный препарат, содержащий гексобендин, этамиван, этофиллин) по 2 драже 3 раза в день в течение 1 месяца. Инстенон улучшает церебральное кровообращение, но применение препарата не рекомендуется при эпилепсии.

При осложнении гипопаратиреоза эпилептическими припадками проводится противосудорожная терапия — назначаются *бензонал* в таблетках по 0.1 г 2-3 раза в день, *бензобамил* в таблетках по 0.1 г 2-3 раза в день и др. Противозлепептическая терапия проводится на фоне приема препаратов кальция.

2.6. Ультрафиолетовое облучение кожи

Больным хроническим гипопаратиреозом можно рекомендовать щадящее УФО кожи для повышения синтеза в организме витамина D.

2.7. Трансплантация парациитовидных желез

При *гипопаратиреозе* можно получить терапевтический эффект от гомотрансплантации парациитовидных желез или щитовидно-парацитовидного комплекса на сосудистой ножке. Однако широкого распространения эти методы лечения гипопаратиреоза не получили.

При *псевдогипопаратиреозе* (относительной гипопаратиреоидной недостаточности) проводится та же терапия, что и при гипопаратиреозе вследствие абсолютной недостаточности паратгормона, но лечение паратиреоидином эффекта не дает.

3. Диспансеризация

Больные гипопаратиреозом должны находиться пожизненно под регулярным диспансерным наблюдением эндокринолога. При первичном назначении терапии, а также при смене лекарственных препаратов и подборе доз больной должен осматриваться 1 раз в 7-10 дней, при этом необходимо в эти же сроки контролировать содержание в крови кальция и фосфора. При первом обращении к эндокринологу необходим также осмотр офтальмологом (для своевременного выявления катаракты) и невропатологом.

В дальнейшем после адекватно подобранного лечения эндокринолог осматривает больного 4 раза в год, при этом обязательно производится общий анализ крови и мочи, а также анализ крови

на содержание кальция и фосфора. Офтальмолог, невропатолог и отоларинголог осматривают больного 1 раз в год.

По клиническим показаниям проводится рентгенологическое исследование черепа или (лучше) компьютерная томография мозга для выявления кальцификации базальных ганглиев.

Задачей диспансеризации является не только контроль за общим состоянием больного и проводимым пожизненным лечением, но и решение вопроса о трудоспособности.

При латентной форме гипопаратиреоза, отсутствии явной тетании трудоспособность сохраняется, но ограничена. Больному разрешается работа, не связанная со значительным механическим, термическим воздействием на мышечную систему. Противопоказан чрезвычайно интенсивный труд с большими физическими нагрузками, а также связанный с движущимися механизмами, вождением транспорта.

Больные с частыми приступами тетании, с выраженными изменениями ЦНС, а также со снижением остроты зрения из-за катаракты нетрудоспособны.

Лечение гиперпаратиреоза

Гиперпаратиреоз — заболевание, связанное с патологической гиперпродукцией паратгормона гиперплазированными или пораженными опухолевым процессом паращитовидными железами.

Лечебная программа при гиперпаратиреозе.

1. Консервативное лечение до операции.
2. Хирургическое лечение.
3. Мероприятия, направленные на быстрое восстановление костной структуры и функции костно-мышечной системы после операции.

1. Консервативное лечение до операции

В предоперационном периоде проводятся симптоматическое лечение, направленное прежде всего на уменьшение гиперкальциемии, устранение гипофосфатемии, улучшение общего состояния больного (прием поливитаминных комплексов, рибоксина, анаболических препаратов).

Больному необходимо назначить диету, бедную кальцием и богатую фосфором. В питании больного необходимо ограничить богатые кальцием молочные продукты (молоко, творог, сыр) и включить в рацион фосфорсодержащие продукты: мясо, рыбу, печень, яичный желток, паюсную икру, овсяную и гречневую крупы, сушеные грибы, какао.

Суточная потребность в фосфоре взрослого здорового человека составляет 1,2 г.

С целью уменьшения гиперкальциемии рекомендуются следующие мероприятия.

1.1. Восстановление объема внеклеточной жидкости

Больные с тяжелой гиперкальциемией всегда обезвожены, поэтому необходимо производить восстановление внеклеточной жидкости путем внутривенного капельного введения изотонического раствора натрия хлорида. Это нормализует клубочковую фильтрацию и стимулирует экскрецию кальция с мочой.

Glatter (1992) рекомендует начальную скорость инфузии 300-500 мл/ч, в дальнейшем скорость снижают. В течение первых суток следует ввести не менее 3-4 л изотонического раствора натрия хлорида.

1.2. Солевой диурез

В дальнейшем следует продолжать внутривенное капельное введение изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 3-6 л в сутки (125-250 мл/ч), что стимулирует экскрецию кальция. При этом следует тщательно измерять количество выпитой в течение суток жидкости, суточный диурез, динамику и вовремя констатировать признаки сердечной недостаточности. Каждые 6-12 ч необходимо измерять содержание кальция в крови. При появлении клинических признаков недостаточности кровообращения показано внутривенное введение 20-40 мг фуросемида 2-4 раза в сутки. Glatter (1992) указывает, что при нормальной функции почек и сердца нет необходимости применения мочегонных средств. Нельзя применять тиазидовые диуретики, так как они затрудняют экскрецию кальция.

1.3. Применение бифосфонатов

За рубежом для снижения уровня кальция в крови применяют препараты группы бифосфонатов.

Этидронат в дозе 7,5 мг/кг разводят в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят ежедневно внутривенно капельно в течение 2 ч до нормализации уровня кальция в крови, но не более 7 суток.

Памидронат более эффективен, его вводят однократно в дозе 60-90 мг в 1 л изотонического раствора натрия хлорида, продолжительность инфузии — 24 ч.

Через несколько дней гиперкальциемия исчезает и может не возобновляться в течение 1-2 недель.

1.4. Лечение кальцитонином

Кальцитонин — пептидный гормон щитовидной железы, стимулирующий поступление кальция в костную ткань, уменьшающий гиперкальциемию и увеличивающий экскрецию кальция с мочой.

Обычно используют кальцитонин лосося — *кальцитрин* в дозе 4-8 МЕ/кг внутримышечно или подкожно через каждые 6-12 ч. Кальцитрин используется на ранних стадиях тяжелой гиперкальциемии для получения быстрого эффекта.

1.5. Лечение лимоннокислым натрием

Лимоннокислый натрий применяется внутривенно капельно в виде 2% раствора в количестве 200-250 мл для уменьшения содержания кальция в крови, но эффект препарата невелик.

1.6. Применение женских половых гормонов

Применение женских половых гормонов может несколько снизить содержание кальция в крови и уменьшить остеопороз. Этот метод лечения рекомендуется женщинам, у которых гиперпаратиреоз развился после менопаузы. Назначается *этинилэстрадиол* по 30 мкг внутрь 1 раз в сутки.

2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение является основным методом лечения при первичном и третичном гиперпаратиреозе. Удаляют паратиреоаденомы или несколько аденом. При хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза, обусловленного раком паращитовидных желез, удаляют опухоль вместе с прилегающей долей щитовидной железы.

При гиперпаратиреозе, связанном с гиперплазией паращитовидных желез, показано субтотальное или тотальное их удаление (т.е. рекомендуется удалять $3^{1/2}$ - $3^{3/4}$ из четырех паращитовидных желез или все четыре железы) с последующей аутотрансплантацией паращитовидной ткани. Аутотрансплантацию проводят в два этапа. Удаленные железы быстро замораживают, а затем необходимую часть железы пересаживают в мышцу предплечья.

При вторичном гиперпаратиреозе хирургическое вмешательство показано при сочетании стойкого повышения содержания паратгормона и кальция в крови, нарушении соотношения кальция и фосфора, появлении кальцификации мягких тканей.

Паратиреоидэктомия приводит к излечению гиперпаратиреоза в 90-95% случаев, при этом содержание кальция в крови нормализуется за 2-3 суток. В течение нескольких суток после операции необходимо проверять симптомы Хвостека, Труссо, а также 2 раза в сутки определять содержание кальция в крови, проводить постоянный ЭКГ-контроль.

При появлении клинических и лабораторных признаков гипокальциемии необходимо принимать внутрь препараты кальция, а для купирования гипопаратиреоидного криза вводить их внутривенно (см. в гл. "Лечение гипопаратиреоза").

В некоторых случаях после операции возможно развитие тяжелой и продолжительной гипокальциемии в связи с быстрым поглощением кальция костями ("синдром голодных костей").

В раннем послеоперационном периоде возможны олигоанурия, связанная с резким падением уровня паратгормона в крови, а также острая сердечная недостаточность вследствие снижения возбудимости и сократимости миокарда, что обусловлено развитием гипокальциемии и гипоматгнемии.

3. Мероприятия, направленные на быстрое восстановление костной структуры и функции костно-мышечной системы после операции

Для быстрого восстановления костной структуры и функции костно-мышечной системы рекомендуются следующие мероприятия в послеоперационном периоде.

Больной должен придерживаться диеты, обогащенной кальцием, принимать препараты кальция и витамина D₃ (см. гл. "Лечение гипопаратиреоза"), анаболические средства (ретаболил, метандростенолон), целесообразно проведение электрофореза с фосфорнокислым кальцием на участки скелета с наибольшей декальцификацией. Рекомендуются также ЛФК (с учетом физических возможностей больного и общего его состояния), массаж.

Очень важным и актуальным является лечение остеопороза, который может быть очень выраженным в случае длительного существования гиперпаратиреоза и запоздалой операции.

Лечение системного остеопороза включает следующие мероприятия:

- диету, богатую кальцием;
- прием препаратов фтора (*оссин* или *корберон* 80 мг в сутки) в течение нескольких месяцев или даже до 2.5 лет; фтор стимулирует образование костной ткани и укрепляет механически ослабленный остеопоротический скелет (Franke, Runge, 1987).

Противопоказаниями к лечению препаратами фтора являются язва желудка и двенадцатиперстной кишки, поражение печени и почек, детский возраст (до 8 лет) в связи с опасностью флюороза зубов, остеомалация.

Возможны побочные явления: диспептические расстройства, артралгии;

- *лечение остеоксином* — препарат увеличивает интенсивность костеобразования и обладает анальгезирующим действием. В качестве основного действующего вещества содержит иприфлавон. Назначается остеоксин по 0.2 г 3 раза в день после еды на протяжении 8-9 месяцев. В процессе лечения следует периодически проверять содержание кальция в крови, так как препарат обладает кальциурическим эффектом. Прием остеоксина должен сочетаться с приемом препаратов кальция (до 1.5 г в сутки) и оксидевита (0.5-1 мкг в сутки). По мнению С. Родионовой (1994), лечение остеоксином можно проводить только в случаях, когда дополнительное назначение препаратов кальция и (или) оксидевита купирует гипокальциемию;

- *лечение бифосфонатами* (препараты этой группы увеличивают интенсивность костеобразования). Применяется ксидифон в суточной дозе 5-7 мкг/кг в течение нескольких месяцев. При лечении ксидифоном более 1 года лечение проводится прерывистыми курсами (например, по 2 месяца с месячными интервалами);
- *комбинированное лечение ксидифоном и оксидевитом* (методика С. Родионовой, 1994). Ксидифон назначается в суточной дозе 5-7 мкг/кг за 30 мин до еды, а оксидевит (0.5 мкг) — через 30 мин после еды. Как и при изолированном их применении, при длительном лечении используют прерывистые курсы. Дополнительно внутрь назначают антиоксидант витамин Е по 1 капсуле 2 раза в день.

Для улучшения функционального состояния мышц рекомендуются внутримышечное введение 2% раствора *фосфадена* (аденозинмонофосфата) по 2 мл 2 раза в день в течение 10-14 дней, применение *милдроната* (препарат имеет структурное сходство с карнитином, значительно улучшает метаболические процессы) внутрь по 1 капсуле (0.25 г) 3-4 раза в день или внутривенно по 5 мл 10% раствора в течение 10-14 дней.

4. Диспансеризация

Все больные гиперпаратиреозом после операции должны находиться на диспансерном учете и осматриваться врачом-эндокринологом 1 раз в 4 месяца. В эти же сроки проводится клинколабораторное обследование (оценка общего состояния, массы тела, костно-мышечной системы, определение содержания кальция, фосфора в крови), 1 раз в 6 месяцев производится рентгенологическая оценка состояния скелета. Осмотры нефрологом, гастроэнтерологом, ортопедом и другими специалистами проводятся в индивидуальные сроки.

Диспансерное наблюдение продолжается до полного восстановления костной структуры и нормализации общего состояния. В случае развития послеоперационного гипопаратиреоза диспансерное наблюдение осуществляется пожизненно.

Лечение гиперпаратиреоидного криза

Гиперпаратиреоидный (гиперкальциемический) криз — тяжелая, угрожающая жизни интоксикация кальцием, развивающаяся после превышения гиперкальциемией критического уровня.

Лечебная программа при гиперпаратиреоидном кризе.

1. Увеличение почечной экскреции кальция с мочой с помощью метода форсированного диуреза.
2. Уменьшение гиперкальциемии путем связывания кальция в крови.
3. Повышение фиксации кальция в костях.
4. Применение глюкокортикоидных средств.
5. Лечение антагонистами паратгормона.
6. Применение диализной терапии.
7. Срочное хирургическое лечение.
8. Применение НПВС.

Больной с гиперкальциемическим кризом должен быть немедленно госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации. Необходимо пунктировать кубитальную вену или произвести катетеризацию подключичной вены. Сразу же начинается неотложная терапия и одновременно выполняется экстренная диагностическая программа-минимум, которая включает определение содержания в крови кальция, фосфора, общего белка и белковых фракций, креатинина, мочевины, калия, натрия, pH крови, запись ЭКГ, а по мере улучшения состояния — рентгенографию черепа, грудной клетки, предплечий, кистей, обзорную рентгенографию почек.

Следует также обязательно произвести катетеризацию мочевого пузыря, учитывать диурез, количество выпитой и введенной парентерально жидкости.

1. Увеличение почечной экскреции кальция с мочой с помощью метода форсированного диуреза

Для увеличения почечной экскреции кальция, а следовательно, и гиперкальциемии, применяется метод форсированного диуреза, который считается одним из наиболее эффективных и является методом выбора. В первые 2-3 ч внутривенно капельно вво-

дят 3 л изотонического раствора натрия хлорида, а затем 100 мг фуросемида (лазикса). В дальнейшем инфузии проводятся с меньшей скоростью (суточная доза — до 8-10 л), а введение лазикса можно производить по 80-100 мг каждые 2-3 ч (под контролем АД, ЦВД).

Согласно данным М. И. Балаболкина (1989), при форсированном диурезе удастся увеличить выделение кальция с мочой до 1000 мг в сутки и снизить содержание кальция в крови на 0.25-0.5 ммоль/л.

Следует помнить, что для проведения форсированного диуреза нельзя применять тиазидовые диуретики, так как они уменьшают экскрецию кальция с мочой и усиливают гиперкальциемию.

При лечении диуретиками необходимо проводить частый контроль за содержанием калия в крови (существует опасность гипокалиемии).

Форсированный диурез может осложниться развитием отека легких, поэтому при наличии у больного острой левожелудочковой недостаточности он не проводится.

2. Уменьшение гиперкальциемии

Для связывания кальция плазмы при отсутствии почечной недостаточности внутривенно капельно вводят до 250 мл 2.5% раствора *натрия цитрата*. Для этой цели можно также применять *натрий-калий фосфатный буфер* следующего состава: Na_2HPO_4 — 81 ммоль (11.583 г), KH_2PO_4 — 19 ммоль (2.662 г), 5% раствор глюкозы — до 1000 мл (вместо раствора глюкозы можно использовать 1 л дистиллированной воды), pH раствора составляет 7.4. В 1 л этого раствора содержится 100 ммоль (3.18 г) фосфора. Вводится раствор внутривенно капельно в течение 8-12 ч. Под влиянием такого лечения уровень кальция в крови может снизиться на 0.5-1.75 ммоль/л.

Фосфаты можно давать также внутрь в виде микстуры следующего состава: Na_2HPO_4 — 3.6 г, $\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ — 1 г, фруктовый сироп — 6 мл, вода — 60 мл. В этой микстуре содержится 6.5 ммоль (0.203 г) фосфора. Na_2HPO_4 можно применять внутрь в капсулах по 1.5 г (до 12-14 г в сутки).

Лечение фосфатами может вызвать развитие следующих побочных явлений:

- увеличение содержания фосфора в крови приводит к повышению внутрисосудистого образования преципитатов коллоидного фосфата кальция и отложению его в органах и тканях; в связи с этим внутривенное введение фосфатов следует осуществлять под контролем содержания неорганического фосфора в крови и не допускать его увеличения более 1.71-1.74 ммоль/л;

- внутривенное введение фосфатов может вызвать артериальную гипотензию и острую почечную недостаточность.

Противопоказаниями к лечению внутривенными инфузиями фосфатов являются артериальная гипотензия и почечная недостаточность (олигоанурия, гиперазотемия).

Натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}$) также связывает кальций (1 г $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ связывает 216 мг кальция). Препарат выпускается в ампулах по 5 и 10 мл 5% раствора (т.е. в 5 мл содержится 250 мг вещества, в 10 мл — 500 мг). $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ вводится внутривенно капельно из расчета 50 мг на 1 кг массы тела (например, 3500 мг, т.е. 7 мл 5% раствора больному с массой тела 70 кг) в 300-400 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 8-12 капель в минуту в течение 4-6 ч.

Внутривенное капельное введение $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ приводит к снижению уровня кальция в крови. При быстром введении препарата может развиваться гломерулонефроз, возможны кровоизлияния в паренхиматозные органы и резкое снижение АД.

3. Увеличение фиксации кальция в костях

Для повышения фиксации кальция в костях и снижения уровня кальция в крови можно применять лечение *кальцитонином*. Кальцитонин является гормоном щитовидной железы и способствует интенсивному поступлению кальция из крови в костную ткань, противодействует резорбтивному действию паратгормона на кость. Обычно используют кальцитонин лосося в виде препарата *кальцитрин* внутривенно капельно в дозе от 1 до 4 ЕД/кг каждые 8 ч. Препарат по сравнению с другими гипокальциемическими средствами можно применять и при почечной недостаточности. При лечении кальцитрином возможны побочные явления: “приливы”, тошнота, аллергические реакции.

4. Применение глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды широко применяются для лечения гиперкальциемического криза. Они оказывают в этом случае следующее действие:

- уменьшают всасывание кальция в кишечнике, блокируя действие витамина D_3 ;
- увеличивают экскрецию кальция с мочой;
- уменьшают явления коллапса.

Рекомендуется внутривенное введение водорастворимого *гидрокортизона гемисукцината* по 50 мг 3 раза в день или *преднизолона* по 30 мг 2-3 раза в день.

Глюкокортикоиды особенно эффективны при лечении гиперкальциемии, обусловленной интоксикацией витамином D, саркоидозом, миеломной болезнью, лимфопролиферативными заболеваниями.

5. Лечение антагонистами паратгормона

К антагонистам паратгормона относится *митрамицин* — антибиотик цитостатического действия. Под влиянием митрамицина снижаются уровни кальция и фосфора в крови и уменьшается экскреция гидроксипролина с мочой. В последние годы сформировалось представление о том, что митрамицин тормозит резорбцию костной ткани. При гиперкальциемическом кризе митрамицин вводится внутривенно капельно в дозе 10–25 мкг/кг. Препарат токсичен, при его применении возможны тромбоцитопения, нарушение функции печени, в частности, протромбинообразующей, гломерулонефроз, поэтому при значительном нарушении функции этих органов лечение митрамицином не рекомендуется.

В связи со значительной токсичностью многие эндокринологи рекомендуют применять митрамицин при гиперкальциемическом кризе опухолевого происхождения (множественные метастазы злокачественной опухоли в кости).

Лечение митрамицином можно также рекомендовать при хронической гиперкальциемии, в этом случае он назначается в дозе 10–12 мкг/кг 1–2 раза в неделю.

6. Применение диализа

Диализ применяется в комплексном лечении гиперкальциемического криза. Рекомендуется гемодиализ, но с использованием бескальциевого диализата. Гемодиализ достаточно быстро понижает содержание кальция в крови и улучшает состояние больного. Гемодиализ особенно показан при гиперкальциемическом кризе, осложнившимся олигоанурией.

Можно использовать перитонеальный диализ, но диализаты также должны быть без кальция. Перитонеальный диализ менее эффективен, чем гемодиализ, в лечении гиперкальциемического криза.

7. Хирургическое лечение

Если гиперпаратиреоидный (гиперкальциемический) криз развился у больного с аденомой, карциномой или гиперплазией паращитовидных желез, самым эффективным методом лечения криза является хирургическое лечение — удаление паратиреоаденомы или субтотальная резекция гиперплазированных паращитовидных желез. К хирургическому лечению гиперпаратиреоидного

криза следует приступать после улучшения общего состояния, ликвидации сердечно-сосудистой и почечной недостаточности.

8. Применение НПВС

Причиной гиперкальциемического криза могут быть метастазы злокачественных опухолей в кости или их миеломное поражение. В этом случае гиперкальциемия обусловлена разрушением костной ткани и вымыванием из нее кальция. Медиаторами деструктивного процесса являются простагландины. НПВС блокируют синтез простагландинов и уменьшают содержание кальция в крови, в связи с этим можно для лечения гиперкальциемического криза (если он связан с повышенной активностью простагландинов) применять *индометацин* по 25 мг каждые 6 ч внутрь (при отсутствии язвы желудка или двенадцатиперстной кишки).

Лечение пубертатно-юношеского диспитуитаризма

Пубертатно-юношеский диспитуитаризм (ПЮД, юношеский гипоталамический синдром) — заболевание лиц подросткового и юношеского возраста, клинико-патогенетической основой которого являются поражение межучного мозга и гипоталамо-гипофизарно-эндокринная дисфункция (И. В. Терещенко, 1991).

Основная цель лечения — нормализация функции системы «гипоталамус — гипофиз — периферические эндокринные железы».

Лечебная программа при ПЮД.

1. Этиологическое лечение: устранение факторов, которые могут вызывать или поддерживать патологический процесс в межучном мозге.
2. Патогенетическое лечение:
 - улучшение трофических процессов в ЦНС;
 - устранение гипоксии мозга;
 - проведение дегидратационной терапии для ликвидации явной или скрытой внутричерепной гипертензии;
 - назначение курсов рассасывающей и противовоспалительной терапии при выявлении резидуальной микроочаговой церебральной симптоматики.
3. Лечение синдромов и осложнений:
 - лечение ожирения;
 - коррекция гормональных нарушений;
 - устранение неврозоподобного состояния и вегетативных расстройств;
 - лечение артериальной гипертензии.

1. Этиологическое лечение

Возможности этиологического лечения ограничены, так как между неблагоприятным воздействием на гипоталамус и развитием заболевания проходят нередко длительные сроки.

Следует выявлять и ликвидировать очаги инфекции, санировать носоглотку и полость рта. Не реже 1 раза в год больные должны осматриваться отоларингологом и 2-3 раза в год — стоматологом. При наличии хронического тонзиллита показана консер-

вативная терапия, а в случаях декомпенсации решается вопрос о радикальном лечении (тонзиллэктомия, крио- или лазерохирургическое лечение).

При доказанном или подозреваемом текущем энцефалитическом процессе проводится антибиотикотерапия. Лучше использовать антибиотики, хорошо проникающие через гематоэнцефалический барьер (пенициллин, левомицетин).

2. Патогенетическое лечение

Патогенетическое лечение направлено на нормализацию состояния гипоталамо-гипофизарной системы.

2.1. Улучшение трофических процессов в ЦНС

Улучшение трофических процессов в ЦНС достигается применением аминокислот (прежде всего глутаминовой кислоты), церебролизина, ноотропила.

Ноотропил (пирацетам) — выпускается в таблетках по 0.2 г и в ампулах по 5 мл 20% раствора.

По химической структуре ноотропил имеет сходство с γ -аминомасляной кислотой и может рассматриваться как ее циклический аналог. Препарат проникает в ткань мозга, стимулирует в нем окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга, повышает концентрацию АТФ в мозге и устойчивость клеток ЦНС к гипоксии.

Начинают лечение с 0.4 г препарата 3 раза в день, затем постепенно доводят дозу до 2.4 г (иногда до 3.2 г) в сутки. Через 2-3 недели дозу снижают до 0.4 г 3 раза в сутки. Курс лечения — от 3 недель до 6-8 месяцев.

При лечении ноотропилом возможны бессонница, возбуждение.

Энцефабол (пиридитол) — по структуре это удвоенная молекула пиридоксина, содержащая дисульфидный мостик (дисульфид пироксидина). Обладает теми же свойствами, что и пирацетам, кроме того, имеет антидепрессантный эффект, обладает седативным действием. Выпускается в таблетках по 0.5, 0.1 и 0.2 г. Назначается в дозе 0.1-0.3 г 3 раза в день. Курс лечения длится до 6-8 месяцев (в среднем 1-3 месяца).

Пантогам — кальциевая соль D-(+)-гомопантотеновой кислоты. По фармакологическим свойствам пантогам сходен с ГАМК и пантотеновой кислотой. Точкой приложения его является мезэнцефальный отдел головного мозга. Препарат снижает уровень биогенных аминов и нейrogормонов в межучном мозге, уменьшает проявления гипоксии, обеспечивает седативный эффект. Назначают пантогам по 3 г в сутки в течение 2-3 месяцев. На 7-10-й день наступает клиническое улучшение: ослабевает головная боль,

уменьшается масса тела, повышается настроение, уменьшается вегетососудистая дистония. Пантогам одновременно способствует редукции резидуальных явлений в мозге.

Аминалон (γ -аминомасляная кислота) — выпускается в таблетках по 0.25 г. Эта кислота является медиатором, участвующим в процессах торможения в ЦНС. Под ее влиянием усиливаются энергетические процессы, повышается дыхательная активность тканей головного мозга, улучшаются утилизация мозгом глюкозы, мозговое кровообращение, облегчается удаление из мозга токсических продуктов, улучшается память. Действие γ -аминомасляной кислоты осуществляется путем взаимодействия с ГАМК-рецепторами, находящимися в тесном контакте с дофаминергическими и другими рецепторами мозга. Назначается по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1-2 месяцев.

Цереброангиопротекторы — препараты, нормализующие церебральную гемодинамику, кровообращение мозга и тем самым способствующие улучшению трофики головного мозга. Рекомендуются **стугерон** (циннаризин) по 0.025 г 3 раза в день, **кавинтон** по 0.005 г 3 раза в день в течение 1-2 месяцев.

При снижении венозного тонуса венотоническое влияние при головной боли, связанной с венозным застоем и артериальной гипотонией, оказывает препарат **троксевазин** (венорутон). Назначается троксевазин по 1 капсуле 2 раза в сутки или внутримышечно по 5 мл (10-15 инъекций).

Церебролизин — освобожденный от белков гидролизат мозгового вещества. Содержит 18 аминокислот; 1 мл водного раствора препарата соответствует по содержанию аминокислот примерно 1 г свежей мозговой ткани. Улучшает функциональное состояние головного мозга. Выпускается в ампулах по 1 мл. Вводится внутримышечно по 2 мл 1 раз в день (30-40 инъекций на курс лечения).

2.2. Устранение гипоксии мозга

Устранение гипоксии мозга осуществляется прогулками на свежем воздухе, применением группы препаратов, улучшающих функциональное состояние головного мозга и кровообращение в нем (см. выше), ингаляциями увлажненного кислорода.

2.3. Дегидратационная терапия

Дегидратационная терапия направлена на уменьшение явной или скрытой внутричерепной гипертензии. Это лечение приводит к улучшению ликвородинамики, уменьшению головных болей. Назначаются следующие дегидратационные средства: 30% раствор **натрия тиосульфата**, 25% раствор **магния сульфата**, 40% раствор **уротропина** (по 10 мл одного из препаратов внутривенно ежедневно или через день). Наибольшее предпочтение среди дегидратаци-

онных средств следует отдать натрия тиосульфату, так как он оказывает не только дегидратационное действие, но и десенсибилизирующее, противовоспалительное действие, является донатором сульфгидрильных групп.

Применять с целью дегидратации салуретики не рекомендуется в связи с тем, что они приводят к развитию гиперальдостеронизма у больных ПЮД, ухудшают функциональное состояние инсулярного аппарата и повышают содержание мочевой кислоты в крови.

С целью дегидратации можно применять 25% раствор магния сульфата по 10 мл внутримышечно через день (10-15 инъекций).

2.4. Рассасывающая и противовоспалительная терапия

Рассасывающая и противовоспалительная терапия способствует улучшению ликвородинамики, нормализации тем самым функции гипоталамуса. Для этих целей назначают внутривенно 5-10 мл 40% раствора **уротропина**, курсы **бийохинола** (8% взвесь йодовисмута хинина в персиковом масле) внутримышечно по 3 мл 1 раз в 3 дня, **биогенные стимуляторы** (ФИБС, алоэ, стекловидное тело, биосед, экстракт плаценты), **спленин**, внутривенно капельно 300 мл 1% раствора **кальция хлорида** (4-5 вливаний).

Применяются также интраназальный электрофорез кальция хлорида, калия йодида, трансорбитальный электрофорез лидазы, битемпоральная индуктотермия, иглорефлексотерапия, трансорбитальный электрофорез ацетилсалициловой кислоты из среды димексида.

Дегидратационную и рассасывающую терапию используют главным образом при первичном ПЮД, вызванном воспалительным процессом в межучастном мозге.

3. Лечение синдромов и осложнений

3.1. Лечение ожирения

Обязательным условием успешного лечения ожирения является повышение физической активности больного. Рекомендуются утренняя гимнастика, ходьба, бег, туризм, катание на лыжах, коньках, велосипеде, плавание, подвижные игры (волейбол, баскетбол, теннис). Запрещаются виды спорта, при которых существует опасность черепно-мозговых травм (бокс, борьба, акробатика), противопоказано участие в соревнованиях.

Увлечение аэробикой даже при умеренном ожирении в настоящее время считается неоправданным. При интенсивных занятиях аэробикой возникают ацидоз, гиперстимуляция симпатической нервной системы, понижается потребление кислорода тканями, резко возрастает потребность в рибофлавине, повышается активность глутатионредуктазы эритроцитов, становятся более вы-

раженными изменения мембранных липидов. Гормональные нарушения при этом усугубляются: продукция АКТГ, кортизола возрастает, ренин-ангиотензин-альдостероновая система активизируется, уровень анаболических гормонов снижается. Уменьшается также pH крови.

Вот почему физические нагрузки у больных ПЮД должны строго контролироваться.

От занятий физкультурой в школах и учебных заведениях больные ПЮД не освобождаются, но во избежание насмешек товарищей и с целью дозированных нагрузок целесообразны занятия в специальных группах. Выбор упражнений зависит от степени ожирения, уровня АД, степени тренированности пациента, сопутствующих заболеваний. Занятия рекомендуются проводить на свежем воздухе, физическая нагрузка должна увеличиваться постепенно, следует избегать больших перегрузок и инсоляции, которые способны вызвать обострение ПЮД.

В лечении ожирения широко используют также психотерапию, в том числе групповую, а также кодирование по методу А. Довженко.

Анорексигенные средства в лечении больных ПЮД с ожирением применяются очень редко, только в случаях выраженной булимии. Эти препараты не физиологичны для подростков. Применяют *фепранон* по 0.025 г перед едой в течение 7-10 дней. Но наиболее приемлемым является применение *мазиндола* (теренака) и *пондерала* (фенфлюрамина). Последний препарат не токсичен, не имеет побочных действий, 1 таблетка создает чувство полного насыщения.

При очень выраженном отложении жира в области живота применяется метод липоаспирации.

Для лечения ожирения применяются также массаж и гидротерапия (подводный душ-массаж, контрастный, всеерный, сегментарный, шотландский душ, кислородные, жемчужные, контрастные ванны).

3.2. Коррекция гормональных нарушений

Коррекция гормональных нарушений в определенной мере происходит при проведении дегидратационной и противовоспалительной терапии в связи с улучшением функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы.

При развитии латентного и тем более явного гипотиреоза применяются тиреоидные препараты (тиреотин, L-тироксин, трийодтиронин) в дозах, зависящих от выраженности гипотиреоза (см. гл. "Лечение гипотиреоза"). Тиреоидные препараты повышают основной обмен, обладают липомобилизирующим эффектом, дегидратационным действием. Переносимость этих препаратов при ПЮД хорошая.

При задержке полового развития мальчиков с ПЮД лечения половыми гормонами не требуется. Половое развитие у них завершается спонтанно.

При нарушении менструального цикла у больных ПЮД циклическая гормонотерапия неэффективна, так как при этом заболевании она является лишь симптоматическим методом лечения, вызывает менструальноподобную реакцию, но овуляции не происходит.

Патогенетическое лечение ПЮД нормализует половую функцию без применения половых гормонов и синтетических прогестинов.

При наличии поликистоза яичников у девушек с ПЮД возможно хирургическое лечение, но целесообразность этого вида лечения окончательно не решена. Э. Г. Вейнберг и Р. П. Мариманова полагают, что если консервативная терапия неэффективна и в фазе ремиссии сохраняются менструальные расстройства, то у больных старше 17 лет следует проводить хирургическую коррекцию поликистоза яичников, их демедулляцию.

Вопрос о применении препаратов, стимулирующих овуляцию (кломифена), окончательно не решен, так как у девушек с ПЮД уровень лютропина высок и при лечении кломифеном возрастает еще больше.

Препарат *бромкриптин* (парлодел) применяется при гинекомастии у юношей (по 2.5 мг 1-2 раза в день в течение 2-3 месяцев) и при поликистозе яичников у девушек.

3.3. Лечение неврозоподобных состояний

Лечение неврозоподобных состояний проводится путем рациональной психотерапии, аутотренинга, применения настоев корня валерианы, пустырника, сушеницы болотной, валокардина, корвалола. Дневные и ночные транквилизаторы при ПЮД назначают только в крайних случаях, так как они усиливают гиперпролактинемия.

Е. А. Богданова (1983) предлагает сочетанное применение элениума и дифенина. При их использовании снижается степень гиперкортицизма (дифенин подавляет гиперпродукцию АКТГ), усиливается экскреция лютропина, улучшаются показатели ЭЭГ.

3.4. Лечение артериальной гипертензии

Лечение артериальной гипертензии производится прежде всего рациональной психотерапией, точечным массажем, применением настоев валерианы, астрагала пушистоцветкового, сушеницы болотной, сока черноплодной рябины. Кроме того, применяются спазмолитики (но-шпа, папаверин, дибазол, теобромин), антагонисты кальция (кордафен, коринфар).

Уровень АД снижается также при лечении парлоделом.

Препараты раувольфин, β -адреноблокаторы, салуретики не применимы с целью снижения АД при ПЮД.

β -Адреноблокаторы тормозят липолиз, способствуя стабилизации ожирения.

Салуретики вызывают “водный дефицит” и усугубляют гиперальдостеронизм. Е. А. Лоткова (1985) считает рациональным применение верошпирона при лечении артериальной гипертензии у больных ПЮД.

Вегетативные кризы купируются применением пирроксана по 0.015 г 3 раза в день.

4. Трудовые рекомендации

Противопоказаны следующие виды профессиональной деятельности: работа со строго заданным темпом, в вынужденной позе, тяжелый физический труд, работа в ночное время, водительские профессии, работа в жарких цехах и неблагоприятных метеоусловиях, а также связанная с шумом, вибрацией. Больным разрешаются все виды интеллектуального труда, умеренное физическое напряжение. Подросткам можно рекомендовать станочные, слесарные, сборочные специальности, работу в сфере обслуживания, учебу в средних и высших учебных заведениях.

5. Исходы пубертатно-юношеского диспитуитаризма

Известны следующие исходы ПЮД.

1. Полное излечение, однако скрытая неполноценность гипоталамических структур сохраняется и может проявиться при неблагоприятных ситуациях.
2. Спонтанное выздоровление (возможно при легких формах ПЮД).
3. У ряда больных после завершения пубертатного периода исчезает симптоматика ПЮД, но остается ожирение.
4. Возможно развитие нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу и даже гипертонической болезни.
5. По окончании пубертатного периода возможно сохранение нейроэндокринной формы гипоталамического синдрома, у женщин при этом возможно развитие поликистоза яичников.
6. Возможно сохранение гинекомастии.

Лечение болезни Иценко-Кушинга

Болезнь Иценко-Кушинга — гипоталамо-гипофизарное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией кортикотропина и последующей двусторонней гиперплазией надпочечников и их гиперфункцией (гиперкортицизмом).

Лечебная программа при болезни Иценко-Кушинга.

1. Патогенетическое лечение.
 - 1.1. Лучевая терапия.
 - 1.2. Хирургическое лечение (трансфеноидальное удаление кортикотропиномы гипофиза, адrena-лэктомия, деструкция надпочечника).
 - 1.3. Медикаментозная терапия.
 - 1.3.1. Препараты, подавляющие секрецию кортикотропина.
 - 1.3.2. Препараты, блокирующие биосинтез стероидов в надпочечниках.
2. Симптоматическое лечение гиперкортицизма.

1. Патогенетическое лечение

Основная задача патогенетического лечения — нормализация нарушенных гипофизарно-надпочечниковых взаимоотношений. Для этого применяют лучевую терапию, хирургическое и медикаментозное лечение.

1.1. Лучевая терапия

Из методов лучевой терапии в настоящее время применяют гамма-терапию и протонное облучение гипофиза.

Гамма-терапия применяется как самостоятельный метод лечения и в комбинации с хирургическим и медикаментозным лечением.

Гамма-терапия — облучение гипоталамо-гипофизарной области с помощью гамма-аппарата, в котором источником излучения является ^{60}Co . Как самостоятельный метод показана при легкой и нерезко выраженной среднетяжелой формах болезни Иценко-Кушинга.

Облучение производится на статических (АГАТ-С), ротационных (АГАТ-Р) и ротационно-конвергентных (“Рокус”) установках. Используют фракционную методику облучения в дозе 1.5–1.8 Гр 5–6 раз в неделю, суммарная доза составляет 40–50 Гр.

Эффект от гамма-терапии начинает проявляться через 3–6 месяцев после окончания курса лечения и достигает максимума через 12–24 месяца.

Гамма-терапия вызывает наступление ремиссии в 60% случаев, причем эффект более выражен у больных в возрасте до 40 лет. Преимуществом гамма-терапии является малое число лучевых осложнений и очень редкое развитие послелучевого гипопитуитаризма. Недостатками гамма-терапии являются длительность курса лечения, медленное развитие терапевтического эффекта, слабая эффективность при средних и тяжелых формах болезни Иценко-Кушинга без использования других методов лечения.

В последние 10-15 лет для лечения болезни Иценко-Кушинга применяется облучение гипофиза узкими пучками тяжелых заряженных частиц высоких энергий. Эти пучки формируются на ускорителях элементарных частиц.

Показаниями для лечения протонным облучением гипофиза являются легкая и средняя формы болезни Иценко-Кушинга.

Для облучения больных используют многопольно-конвергентную методику. Облучение проводят дискретно с 15-25 полей височной области способом "напролет". Применяют круглые пучки диаметром 6-25 мм или овальные 7×9 мм. Сеанс облучения занимает 20 мин и легко переносится больными. Суммарная очаговая доза при болезни Иценко-Кушинга колеблется от 80 до 100 Гр.

Протонное облучение гипофиза обладает следующими преимуществами по сравнению с гамма-терапией:

- возможность локального облучения гипофиза большой дозой;
- отсутствие повреждения окружающих тканей;
- однократный сеанс облучения;
- возможность повторного облучения гипофиза через 6 месяцев и более;
- эффективность протонотерапии при легкой и среднетяжелой формах болезни Иценко-Кушинга достигает 80-90%;
- послелучевой пангипопитуитаризм не характерен или наблюдается чрезвычайно редко.

Развитие клинического улучшения или полной ремиссии обычно происходит через 6-8 месяцев, крайний срок наступления ремиссии — 2 года.

Протонотерапию можно применять для лечения болезни Иценко-Кушинга и в том случае, если уже был ранее проведен неэффективный курс рентгено- или гамма-терапии.

Однако метод протонотерапии имеет следующие ограничения:

- протонотерапия применяется только для лечения больных болезнью Иценко-Кушинга с эндоселлярными аденомами или гиперпластическими процессами в гипофизе;
- размеры турецкого седла не должны превышать 15 мм при круглой его форме;

- протонотерапию не рекомендуется применять у лиц с травмами головы и внутричерепной гипертензией, а также при выраженной одышке, кашле, повышенной нервной возбудимости.

При аденомах гипофиза с супра- и параселлярным ростом, при их диаметре более 15 мм или овальной форме, не соответствующей сечениям протонных пучков, методом выбора лучевой терапии остается гамма-терапия.

Лучевая терапия (гамма- или протонотерапия) может применяться также в комбинации с хирургическим и медикаментозным методами лечения.

По данным Е. И. Маровой (1991), в большинстве случаев при средней тяжести болезни Иценко-Кушинга применяется комбинированная оперативно-лучевая терапия: оперативное удаление одного надпочечника и лучевая терапия межоточно-гипофизарной области.

1.2. Хирургическое лечение

1.2.1. Транссфеноидальная аденомэктомия

В связи с интенсивным развитием и внедрением микрохирургической техники одним из наиболее оптимальных методов лечения болезни Иценко-Кушинга является транссфеноидальная аденомэктомия (С. Ю. Серпуховитин, Л. Е. Кирпатовская, И. С. Комолов, 1995).

Транссфеноидально удаляют микроаденомы и небольшие аденомы гипофиза. Ремиссия при успешном удалении микроаденомы наступает более чем в 60% случаев, а по данным Voggan (1988) — в 90% случаев. При этом сохраняется секреция других тропных гормонов, а уровень кортикотропина в крови нормализуется через 6-12 месяцев после операции.

Показанием к транссфеноидальному удалению кортикотропиномы являются легкие и среднетяжелые формы болезни Иценко-Кушинга.

Следует, однако, помнить о том, что если микроаденома гипофиза развилась в результате длительной гиперстимуляции нейрогипоталамических механизмов, контролирующих секрецию кортикотропина, то возможен рецидив болезни после операции.

При наличии макроаденомы гипофиза производится трансфронтальная аденомэктомия.

Если опухоль в турецком седле не диагностируется, то может быть показана *гемигипофизэктомия*, но предварительно необходимо установить с помощью билатеральной катетеризации кавернозных синусов сторону локализации гиперсекреторной активности. Положительный результат операции наблюдается у 42% больных (Leavens, 1992).

1.2.2. Адреналэктомия

Адреналэктомия при болезни Иценко-Кушинга может быть односторонней или двусторонней.

Односторонняя адреналэктомия не является самостоятельным методом лечения, потому что после удаления одного надпочечника под влиянием продолжительной гиперсекреции кортикотропина начинает еще активнее функционировать оставшийся надпочечник. Поэтому односторонняя адреналэктомия должна сочетаться с облучением гипофиза.

Сочетание лучевой терапии и односторонней адреналэктомии показано при среднетяжелых формах болезни Иценко-Кушинга при отсутствии эффекта от проведенной ранее лучевой терапии. В этом случае одностороннюю адреналэктомию выполняют через год, а при прогрессировании симптоматики болезни Иценко-Кушинга — даже через 6 месяцев после лучевой терапии.

Двусторонняя адреналэктомия показана при тяжелой форме болезни Иценко-Кушинга и прогрессировании осложнений гиперкортицизма. Операция производится в два этапа. На первом этапе удаляют один надпочечник, после заживления операционной раны приступают ко второму этапу — удалению второго надпочечника с аутотрансплантацией участков коры надпочечника в подкожную клетчатку с целью уменьшения дозы заместительной гормональной терапии.

После двусторонней адреналэктомии больным пожизненно назначается заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами аналогично тому, как это описано в гл. “Лечение первичной хронической недостаточности коры надпочечников”.

У 33% больных после удаления надпочечников развивается *синдром Нельсона* — рост опухоли гипофиза (вследствие гиперпродукции кортикотропина в условиях отсутствия надпочечников) с гиперпигментацией кожи, слизистых оболочек и хронической надпочечниковой недостаточностью.

Для профилактики синдрома Нельсона после тотальной двусторонней адреналэктомии проводится гамма- или протонотерапия на область гипофиза, если это не было сделано ранее.

Для лечения синдрома Нельсона используют препараты, блокирующие секрецию кортикотропина — ципрогептадин, бромэргокриптин, натрия вальпроат (см. ниже), лучевую терапию и оперативное удаление аденомы.

1.2.3. Деструкция надпочечников

Деструкция надпочечников при болезни Иценко-Кушинга заключается в разрушении гиперплазированного надпочечника (апоплексии) путем введения в него контрастного вещества или этанола. Метод применяется только в комплексной терапии (т.е. в сочетании с лучевой или медикаментозной терапией). Эффективность при комбинированной терапии — 50-60%.

1.3. Медикаментозная терапия болезни Иценко-Кушинга

Для лечения болезни Иценко-Кушинга используются препараты, подавляющие секрецию гипофизом кортикотропина и функцию коры надпочечников.

1.3.1. Препараты, подавляющие секрецию кортикотропина

Препараты этой группы, снижая секрецию кортикотропина и улучшая течение болезни Иценко-Кушинга, могут применяться только как дополнение к основным методам лечения. Нельзя начинать лечение болезни Иценко-Кушинга с этих препаратов или применять их до лучевой терапии, так как это снижает ее эффективность.

Парлодел (бромэргокриптин, бромэргон, абергин) — агонист дофаминовых рецепторов, тормозит секрецию гормонов аденогипофиза: кортикотропина, соматотропина, пролактина. Препарат применяется при лечении болезни Иценко-Кушинга после лучевой терапии, адреналэктомии и в комбинации с блокаторами стероидогенеза в надпочечниках. Парлодел особенно показан при повышенном уровне пролактина в крови. Выпускается в таблетках по 2.5 мг.

Начинают лечение парлоделом с суточной дозы 0.5-1 мг, постепенно повышая ее до 5-7.5 мг в течение 10-15 дней. Поддерживающая суточная доза препарата может составить 2.5-5 мг, лечение продолжают в течение 6-24 месяцев. Действие препарата прекращается вскоре после его отмены.

Возможные побочные действия парлодела: тошнота, иногда рвота, понижение АД.

Перитол (ципрогептадин) — антисеротониновый препарат, снижает секрецию кортикотропина путем воздействия на серотонинергическую систему. Эффективная суточная доза составляет 8-24 мг. Препарат может вызывать сонливость, повышение аппетита, прибавку массы тела. Применяется как вспомогательное средство. Выпускается в таблетках по 0.004 г.

ГАМК-ергические препараты.

ГАМК (γ-аминомасляная кислота) является основным центральным тормозным нейромедиатором.

ГАМК-ергические препараты проявляют действие, подобное действию γ-аминомасляной кислоты, и понижают продукцию кортикотропина. Они наиболее эффективны при исходно пониженном уровне ГАМК в крови.

ГАМК-ергические препараты оказывают положительное влияние при энцефалопатии и показаны для лечения больных болезнью Иценко-Кушинга после лучевой терапии и при синдроме Нельсона.

Аминалон (γ-аминомасляная кислота) — выпускается в таблетках по 0.25 г, назначается по 2 таблетки 3 раза в день, длительность курса лечения — до 2-6 месяцев.

Фенибут — фенильное производное γ -аминомасляной кислоты, выпускается в таблетках по 0.25 г, назначается по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2-3 месяцев.

Конвулекс (ацедипрол, орфирил) — натриевая соль вальпроевой кислоты, ингибирует фермент, инактивирующий γ -аминомасляную кислоту, в результате чего происходит накопление последней в клетках ЦНС. Выпускается в таблетках по 0.3 г и назначается по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1-2 месяцев.

1.3.2. Блокаторы стероидогенеза в надпочечниках

Блокаторы стероидогенеза в надпочечниках подразделяются на препараты, блокирующие биосинтез кортикостероидов и вызывающие деструкцию клеток коры надпочечников (хлодитан, митотан), и препараты, блокирующие только биосинтез стероидов (мамомит, ориметен, элиптен).

Хлодитан — о,п-дихлорфенилдихлорэтан. Препарат вызывает дегенерацию и атрофию секреторных клеток коры надпочечников, подавляет секрецию кортикостероидов. Выпускается в таблетках по 0.5 г.

Хлодитан применяется в сочетании с лучевой терапией при средней степени тяжести гиперкортицизма как до, так и после лучевой терапии, а также при среднетяжелой форме заболевания после односторонней адреналэктомии и лучевой терапии.

Хлодитан назначается также для временной нормализации функции коры надпочечников при подготовке тяжелых больных к одно- или двусторонней адреналэктомии. Кроме того, хлодитан применяется при синдроме Иценко-Кушинга в случае неоперабельности злокачественной опухоли.

Препарат назначают в суточной дозе 2-4 г до нормализации функции коры надпочечников, а затем переходят на поддерживающую дозу 1-2 г в сутки в течение 6-12 месяцев.

Побочные действия хлодитана: тошнота, снижение аппетита, головная боль, сонливость. Для улучшения переносимости препарата необходимо одновременно принимать сбалансированные поливитаминные комплексы.

Аминоглютетимид (мамомит, элиптен) — ингибирует синтез кортикостероидов, в первую очередь кортизола, дает достаточно быстрый эффект.

Назначается препарат как средство предоперационной подготовки к адреналэктомии, а также в течение 1-2 месяцев до лучевой терапии и в течение 5-6 месяцев после лучевой терапии в дозах 0.75-1.5 г в сутки при нерезко выраженном гиперкортицизме средней тяжести.

Лечение блокаторами стероидогенеза в надпочечниках следует проводить под контролем функции печени и содержания тромбоцитов в крови, так как эти показатели могут снижаться. При лече-

нии блокаторами стероидогенеза целесообразно одновременно принимать гепатопротекторы (эссенциале, карсил).

2. Симптоматическое лечение гиперкортицизма

2.1. Гипотензивная терапия

Для лечения артериальной гипертензии наиболее целесообразно применять **адельфан** (состав: резерпин — 0.1 мг, апрессин — 0.01 г), **адельфан-эзидрекс** (состав: адельфан — 10 мг, гипотиазид — 10 мг), **трирезид К** (состав: резерпин — 0.1 мг, апрессин — 0.01 г, гипотиазид — 10 мг, калия хлорид — 0.35 г), **адельфан-эзидрекс** в сочетании с **верошпином** (антагонистом альдостерона).

Дозы указанных препаратов подбираются индивидуально (1-3 таблетки в день), верошпирон назначается в суточной дозе 200 мг.

При отсутствии тахикардии может применяться **коринфар** (нифедипин) — антагонист кальциевых каналов — по 0.01-0.02 г 3 раза в день.

2.2. Лечение стероидной кардиопатии и гипокалиемии

Назначаются препараты калия (внутрь, внутривенно капельно), калиевая диета, верошпирон, анаболические стероидные средства, рибоксин, поливитаминные комплексы, фосфаден (аденозинмонофосфат).

2.3. Лечение стероидного сахарного диабета

Назначаются диета № 9 (1800-2000 ккал), пероральные гипогликемизирующие средства, в предоперационном периоде — инсулинотерапия, липотропные средства.

2.4. Лечение остеопороза

Для лечения остеопороза рекомендуются препараты кальция в сочетании с кальцитонином при выраженном болевом синдроме; препараты витамина D₃ под контролем содержания кальция в крови; оссин (корберон), остеохин при умеренно выраженном остеопорозе; анаболические стероиды (см. гл. "Лечение гиперпаратиреоза").

Лечение остеопороза должно проводиться в течение 12-18 месяцев.

3. Диспансеризация

После лечения (в состоянии ремиссии) больные осматриваются эндокринологом 2-3 раза в год, офтальмологом, невропатологом, гинекологом — 2 раза в год, психиатром — по показаниям.

Два раза в год производятся клинические анализы крови и мочи, определяется содержание в крови глюкозы, натрия, калия, кортизола или 17-ОКС, экскреция 17-КС с мочой.

Один раз в год производится компьютерная томография мозга, при невозможности использования этого метода — рентгенография области турецкого седла.

Один раз в год производится рентгенография поясничного и грудного отделов позвоночника.

В период диспансерного наблюдения решается вопрос о необходимости продолжения лечения, а также о трудоспособности больного.

При полном регрессе симптомов болезни Иценко-Кушинга трудоспособность сохраняется, но не разрешаются тяжелые виды труда. После двусторонней адреналэктомии больные являются лицами, страдающими хронической надпочечниковой недостаточностью и трудоспособность их резко ограничивается.

Лечение акромегалии

Акромегалия — нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста соматотрофами аденогипофиза у лиц с завершившимся физиологическим ростом, что приводит к диспропорциональному росту костей скелета, мягких тканей, внутренних органов и нарушению всех видов обмена веществ.

Лечебная программа при акромегалии.

1. Нейрохирургическое лечение.
2. Лучевая терапия.
3. Лекарственная коррекция соматотропной гиперфункции.
4. Симптоматическое лечение.

1. Нейрохирургическое лечение

Методом выбора лечения акромегалии считается нейрохирургический — удаление аденомы гипофиза (Grisoli, 1985; Ross, Wilson, 1988), которое следует производить как можно раньше.

Небольшие эндоселлярные аденомы удаляются через трансназальный, трансфеноидальный доступы с минимальной травматизацией окружающих тканей.

Большие аденомы, приводящие к хиазмальному синдрому, удаляются через трансфронтальный доступ, но при больших опухолях после операции часто развивается гипоталамо-гипофизарная недостаточность.

По данным И. И. Дедова и Н. Н. Молитвослововой (1992), абсолютным показанием к нейрохирургическому лечению является наличие аденомы с экстраселлярным ростом, сопровождающейся частичной или полной потерей зрения.

При наличии противопоказаний к операции (старческий возраст, тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы и др.), а также для лучевой терапии (возраст старше 60 лет, высокое АД) назначается лечение парлоделом (см. ниже).

После операции снижение концентрации соматотропина в крови способствует быстрому клиническому улучшению состояния больного.

Критериями эффективности хирургического лечения акромегалии являются:

- уменьшение толщины кожной складки и размеров мягких тканей, уменьшение отечности, исчезновение потливости, нормализация АД и показателей углеводного обмена;

- уровень соматотропина в крови 5 нг/мл или ниже.

Неудачи в результате хирургического лечения больных акромегалией обусловлены:

- невозможностью полного удаления опухоли;
- наличием секретирующей соматолиберин ганглиоцитомы с развитием гипоталамических нарушений;
- присутствием мультифокальных аденом гипофиза;
- секрецией соматотропина или соматолиберина опухолью, расположенной вне турецкого седла.

После удаления большой аденомы гипофиза обычно развивается гипоталамо-гипофизарная недостаточность, что требует назначения заместительной терапии: тиреоидных препаратов, преднизолона, гонадотропина.

2. Лучевая терапия

Лучевая терапия в недавнем прошлом была самым распространенным методом лечения акромегалии. За последние десятилетия отношение к лучевой терапии изменилось, она стала дополнительным методом лечения, главным образом для тех лиц, которым операция противопоказана, или когда опухоль полностью удалить невозможно.

Показаниями к лучевой терапии являются:

- противопоказания к оперативному лечению;
- неэффективность предшествующего оперативного лечения;
- микро- и эндоселлярная макроаденома (неинвазивная или первая степень инвазивности);
- эндокстраселлярная макроаденома как второй этап комбинированного лечения нерадикально удаленной опухоли (паллиативное локальное облучение остатка опухоли);
- рецидив после оперативного лечения.

Из методов лучевой терапии наибольшее распространение получили дистанционная гамма-терапия и протонотерапия.

При использовании гамма-терапии общая доза облучения на курс лечения составляет около 5000 рад.

Более предпочтительнее протонотерапия (в дозе от 4500 до 15,000 рад в зависимости от объема опухоли).

Если больной до лучевой терапии получал парлодел, его необходимо отменить не позднее 3 месяцев до облучения.

К недостаткам лучевой терапии относятся длительный период (3-8 месяцев) до начала снижения уровня соматотропина после проведения курса лечения, развитие у некоторых больных недос-

точности функции гипофиза и выпадение тиреотропной, гонадотропной, кортикотропной функций.

3. Лекарственная коррекция соматотропной секреции

Наиболее часто применяемыми препаратами, корректирующими секрецию соматотропного гормона, являются *парлодел* и аналог соматостатина — *сандростатин* (октреотид).

Парлодел (2-бром- α -эргокриптин, бромокриптин, бромэргон, абергин) — полусинтетический алкалоид спорыньи, который обладает избирательным продолжительным действием, блокирующим соматотропную секрецию при акромегалии.

Лечение парлоделом улучшает клиническое течение акромегалии, способствует нормализации биохимических и гормональных показателей.

Парлодел уменьшает также секрецию пролактина и кортикотропина.

До начала лечения парлоделом следует установить степень чувствительности к препарату. Больной принимает внутрь 1 таблетку (2.5 мг) парлодела, через 4 ч после приема препарата проверяется содержание соматотропина в крови. Если произошло его снижение на 50% и более по сравнению с исходным уровнем, то можно говорить о высокой чувствительности больного к парлоделу и ожидать положительный эффект от его применения.

Согласно данным И. И. Дедова и Н. Н. Молитвослововой (1992), парлодел применяют следующим образом. В 1-й день назначают на ночь $1/2$ таблетки (1.25 мг). В последующие 4-5 дней дозу постепенно увеличивают до 4 таблеток (10 мг) в день, к концу недели — до 8 таблеток (20 мг) по 2 таблетки во время еды 4 раза в день с интервалом 6 ч. При плохой переносимости дозу препарата можно уменьшить до 10 мг в сутки. Эффективность препарата оценивают не ранее чем через месяц непрерывного лечения. Нормализация уровня соматотропина наблюдается в 20% случаев.

При длительном применении эффект препарата снижается, что заставляет увеличивать дозу.

Парлодел рекомендуется применять как средство предоперационной подготовки, после лучевой терапии (пока наступит ее эффект), а также при неэффективности или невозможности проведения лучевой терапии или операции. В последней ситуации лечение парлоделом проводится пожизненно. О побочных действиях парлодела см. в гл. "Лечение болезни Иценко-Кушинга".

Сандростатин (октреотид) — длительно действующий аналог соматостатина (производится фирмой "Sandoz"). Препарат снижает секрецию соматотропина. Оптимальная доза препарата — 100 мг подкожно 3 раза в день, длительность действия — 9 ч. Побоч-

ные явления сандростатина редки и выражаются в виде диареи, болей в животе, образования камней в желчном пузыре.

Choidini (1987), Lamberts (1986) рекомендуют проводить лечение сандростатином в случае неполного удаления опухоли, при наличии противопоказаний к проведению операции и при позднем обращении больного, а также при отсутствии эффекта от применения парлодела или при его непереносимости.

Таким образом, препараты, корригирующие соматотропную секрецию (парлодел, сандростатин), назначаются как средства предоперационной подготовки, после лучевой терапии (до проявления ее эффекта), при наличии противопоказаний к оперативному и лучевому лечению, а также в далеко зашедших, запущенных случаях заболевания.

Возможно также изолированное применение медикаментозной терапии у больных пожилого возраста (старше 60 лет) при наличии микроаденомы гипофиза и незначительном повышении уровня гормона роста.

4. Симптоматическое лечение

4.1. Лечение сахарного диабета

Сахарный диабет при акромегалии часто характеризуется инсулинорезистентностью. Лечение включает применение диеты № 9, пероральные гипогликемизирующие средства, преимущественно из группы бигуанидов, при отсутствии эффекта — применение инсулина (см. гл. "Лечение сахарного диабета").

4.2. Коррекция эндокринных нарушений

При развитии гипоталамо-гипофизарной недостаточности проводится заместительная терапия тиреоидными глюкокортикоидными препаратами и гонадотропином (у лиц молодого возраста), при явлениях гипотиреоза назначаются тиреоидные гормоны.

4.3. Лечение нарушений сердечно-сосудистой системы

При развитии артериальной гипертензии назначаются гипотензивные средства (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, мочегонные средства).

При миокардиодистрофии проводится лечение рибоксином, фосфаденом, кокарбоксилазой, липоевой кислотой. При развитии недостаточности кровообращения назначаются сердечные гликозиды.

4.4. Лечение нарушений функции печени

Назначаются гепатопротекторы (эссенциале, карсил, катерген).

5. Диспансеризация

Больные акромегалией подлежат диспансерному наблюдению пожизненно. Они осматриваются эндокринологом, невропатологом, офтальмологом 4 раза в год.

Два раза в год необходимо проводить рентгенографию черепа (лучше компьютерную томографию) для своевременного выявления прогрессирующего роста аденомы или ее рецидива после предыдущего лечения. Содержание соматотропина и глюкозы в крови следует определять 4 раза в год.

При необходимости продолжают лечение парлоделом и заместительная гормональная терапия при развитии гипофизарной недостаточности.

Лечение гипопизарного нанизма

Гипопизарный нанизм (гипопизарная карликовость) — резкое отставание в росте и физическом развитии с абсолютным дефицитом гормона роста вследствие нарушения его биосинтеза при патологии гипопиза или вследствие нарушения гипоталамической регуляции функции гипопиза.

Лечебная программа при гипопизарном нанизме.

1. Общеукрепляющая терапия.
2. Лечение гормоном роста.
3. Лечение анаболическими стероидными препаратами.
4. Коррекция полового развития в пубертатном периоде и заместительная терапия половыми гормонами в постпубертатном периоде.
5. Заместительная терапия тиреоидными препаратами при гипотиреозе.

1. Общеукрепляющая терапия

Комплексная общеукрепляющая терапия назначается всем больным гипопизарным нанизмом и включает полноценное питание с достаточной энергетической ценностью, ежедневным употреблением нормального количества белков (мяса, рыбы и других белоксодержащих продуктов), овощей и фруктов. Следует обеспечить рацион достаточным содержанием витаминов, кальция, фосфора. Все указанные компоненты используются организмом в процессе роста под влиянием лечения соматотропином и анаболическими средствами (см. ниже). Необходимо также создать благоприятное психоэмоциональное окружение, организовать полноценный отдых, труд и учебу в соответствии с физическим развитием.

2. Лечение гормоном роста

Основным методом лечения гипопизарного нанизма является лечение соматотропным гормоном. Активным является только соматотропин человека и приматов. В настоящее время соматотропный гормон получен методом генной инженерии (хуматрон, сайзен). При отсутствии этих препаратов используют соматотропин, полученный из гипопизов людей, умерших от неинфекционных и неопухолевых заболеваний.

Эффективность лечения соматотропином зависит от возраста больного к началу лечения. Дети более младшего возраста, имею-

щие более выраженную задержку костного созревания, больший дефицит роста для данного хронологического возраста, лучше поддаются лечению соматотропином.

Метод ежедневных инъекций соматотропина более эффективен, чем введение препарата 2-3 раза в неделю.

Человеческий соматотропный гормон, полученный методом генной инженерии (*генотропин* или *сайзен*), применяется следующим образом. В допубертатном периоде доза соматотропина составляет 0.5 МЕ/кг в неделю, в постпубертатном периоде — 1 МЕ/кг в неделю. Указанная недельная доза препарата распределяется на 7 инъекций (по одной инъекции ежедневно).

Согласно рекомендациям фирмы Kabi, производящей генотропин, применяется доза 0.5-0.7 МЕ/кг в неделю, распределенная на 6-7 подкожных инъекций. Места инъекций следует чередовать для профилактики образования липоатрофий.

Так как пик секреции гормона роста в норме приходится на ночные часы, с тем, чтобы имитировать физиологическую секрецию гормона, инъекции лучше делать перед сном.

Лечение соматотропином проводится длительно, многие месяцы и годы, пока не будут исчерпаны возможности роста.

Прежде, когда применялся гормон роста, полученный из человеческих трупных гипопизов, длительность лечения составляла около 2 лет в связи с появлением антител к гормону роста и постепенным снижением эффекта.

Проводить лечение соматотропином можно в любом возрасте, если только не закрыты зоны роста.

3. Лечение анаболическими стероидными препаратами

Анаболические стероидные препараты усиливают синтез белка, повышают уровень эндогенного соматотропина и тем самым стимулируют рост.

Лечение рекомендуется начинать с минимальных эффективных доз и постепенно повышать. Рекомендуются следующие распространенные препараты:

- *неробол* (метандростенолон, дианабол) — перорально по 0.1-0.15 мг/кг в сутки;
- *неробол* (дурабол) — внутримышечно 1 мг/кг в месяц; месячная доза вводится за 2-3 приема с интервалами 10-15 дней;
- *ретабол* (дека-дурабол) — внутримышечно 1 мг/кг в месяц; месячная доза вводится за 2-3 приема с интервалами 10-15 дней.

Лечение проводится курсами в течение 2-3 месяцев с перерывами 2-3 недели. При привыкании возможны более длительные перерывы (до 4-6 месяцев).

Целесообразно начинать лечение сразу после установления диагноза, обычно в возрасте 5-7 лет. Лечение проводится в течение нескольких лет. Лучший эффект наблюдается у больных в возрасте до 16-18 лет и костном возрасте, не превышающем 14 лет.

Указанные дозы препаратов не оказывают влияния на состояние половых органов и не стимулируют закрытие зон роста.

Побочные эффекты развиваются при увеличении доз или при повышенной чувствительности к ним:

- признаки вирилизации (девочки должны постоянно наблюдаться гинекологом); при появлении признаков вирилизации дозы уменьшаются или даже препараты отменяются вообще; при лечении препаратами пролонгированного действия вирилизация наблюдается значительно реже;
- явления холестаза, сопровождающиеся интенсивным кожным зудом и желтухой;
- аллергические реакции.

Лечение анаболическими стероидными препаратами продолжается длительно, в течение многих лет, пока сохраняется их ростовой эффект и остаются открытыми зоны роста (до 16-18 лет и даже дольше).

4. Коррекция полового развития в пубертатном периоде и заместительная терапия половыми гормонами в постпубертатном периоде

Коррекцию полового развития у мальчиков начинают в позднем пубертатном периоде (не ранее 15-16 лет, иногда позже), обычно тогда, когда практически исчерпаны возможности стимуляции роста. Раннее начало лечения с целью стимуляции полового развития может вызвать преждевременное закрытие зон роста.

Мальчикам назначается *хорионический гонадотропин* (профазин). Препарат стимулирует клетки Лейдига, увеличивает секрецию тестостерона, что ускоряет половое развитие и стимулирует рост (за счет анаболического влияния самого тестостерона). Применяется препарат внутримышечно по 1000-1500 ЕД 1-2 раза в неделю в течение 2 месяцев, 2-3 курса в год.

Девочкам старше 16 лет проводят лечение малыми дозами *эстрогенов* для имитации нормального полового цикла. Лечение проводят в течение 3 недель каждого месяца с последующим перерывом. Во вторую фазу цикла с 3-й недели назначается хориони-

ческий гонадотропин в дозе 1000-1500 ЕД 3-5 раза в неделю или препараты гестагенного действия (прегнин, прогестерон).

Только после закрытия зон роста начинается заместительная терапия половыми гормонами. Это обеспечивает половое развитие, близкое к нормальному, формирование вторичных половых признаков, удовлетворительные половые способности.

Лицам мужского пола рекомендуется лечение препаратами *тестостерона пролонгированного действия* (сустанон-250, омнадрен-250 по 1 мл внутримышечно 1 раз в месяц; тестэнат по 100 мг 1 раз в 10 дней).

Лицам женского пола назначается *циклическая эстроген-прогестероновая терапия*. Лечение проводится под наблюдением гинеколога до наступления климакса.

5. Заместительная терапия тиреоидными препаратами при вторичном гипотиреозе

Нередко у больных гипопитуитарным нанизмом имеет место дефицит тиреотропной функции гипофиза, что приводит к развитию вторичного гипотиреоза. Чрезвычайно важно своевременно выявить его и назначить заместительную терапию тиреоидными препаратами (тироксин, тиреотом), так как недостаток тиреоидных гормонов снижает терапевтическую эффективность соматотропина.

6. Диспансеризация

Больные гипопитуитарным нанизмом находятся на диспансерном учете у врача-эндокринолога пожизненно. В периоде активного лечения больные наблюдаются и осматриваются врачом каждые 2-3 месяца, при поддерживающей терапии — каждые 6-12 месяцев. Лечение целесообразно проводить под контролем содержания соматотропина в крови. Один раз в год больной осматривается невропатологом, офтальмологом, девушки — гинекологом.

Лечение несахарного диабета

Несахарный диабет — синдром абсолютной или относительной недостаточности антидиуретического гормона (АДГ), проявляющийся мочеизнурением, жаждой, компенсаторным потреблением большого количества жидкости.

Лечебная программа при несахарном диабете.

1. Этиологическое лечение.
2. Заместительная терапия препаратами АДГ.
3. Лечение препаратами, стимулирующими секрецию и потенцирующими действие АДГ.
4. Лечение нефрогенного несахарного диабета.
5. Водный режим.

1. Этиологическое лечение

В ряде случаев возможно полное излечение несахарного диабета при устранении причины, вызвавшей его. Наиболее часто это удается, если несахарный диабет обусловлен поражением гипоталамо-гипофизарной зоны при острых инфекционно-воспалительных процессах. В этом случае назначается лечение антибиотиками, противовоспалительными средствами, производится дегидратация головного мозга (внутривенное введение 10 мл 40% раствора уротропина 1 раз в день в течение 5-6 дней, при этом проявляется и противовоспалительный эффект; 10 мл 40% раствора глюкозы 1 раз в день в течение 6-8 дней).

При гемобластозах проводится цитостатическая терапия, при опухолях гипоталамо-гипофизарной зоны — хирургическое или лучевое лечение, при туберкулезе — специфическая противотуберкулезная терапия, при сифилисе — противосифилитическое лечение.

После проведения этиологического лечения возможно восстановление секреции гипоталамусом антидиуретического гормона.

2. Заместительная терапия

Основным методом лечения несахарного диабета является заместительная терапия, так как этиологическое лечение возможно далеко не всегда или не всегда успешно. Кроме того, 60-70% всех форм несахарного диабета составляет идиопатическая форма, при которой этиология заболевания остается неизвестной.

В заместительной терапии несахарного диабета применяются следующие препараты.

Адиурекрин — лиофилизированный порошок задней доли гипофиза крупного рогатого скота, который применяется интраназально (порошок вдыхается). Вдыхание 0.03-0.05 г адиурекрина вызывает антидиуретический эффект через 15-20 мин, который продолжается 6-8 ч. 2-3-кратное вдыхание препарата в течение суток уменьшает суточный диурез до 1.5-3 л, устраняет жажду. При воспалительных заболеваниях слизистой оболочки носа всасывание адиурекрина нарушается и эффективность его снижается. Внутрь адиурекрин не применяется, так как разрушается ферментами ЖКТ. В некоторых случаях возможны аллергические реакции при вдыхании адиурекрина. Иногда препарат применяется в виде мази, но в этом случае его эффективность невелика.

Адиурекрин применяется также в виде раствора, содержащего 20 ЕД в 1 мл (1 ЕД соответствует 1 мг лиофилизированного адиурекрина). Разовая доза для взрослых составляет 2-3 капли (4-6 ЕД), препарат закапывают в нос 2-3 раза в день. Суточная доза не должна превышать 10 капель (20 ЕД).

При лечении раствором адиурекрина возможны раздражение слизистой оболочки носа и полости рта, повышение АД. Противопоказан раствор адиурекрина при артериальной гипертензии.

Препарат выпускается по 5 мл во флаконах с пластмассовой пробкой-пипеткой для капельного дозирования.

Адиуретин СД (десмопрессин, диурин, минурин) — синтетический аналог вазопрессина — 1-дезамино-8D-аргининвазопрессин. Обладает свойством вазопрессина — антидиуретического гормона, выпускается в виде 0.01% раствора (в 1 мл содержится 0.1 мг препарата) во флаконах по 5 мл с пробками-капельницами.

Препарат закапывается в полость носа по 1-4 капли 2-3 раза в день. По клинической эффективности и переносимости адиуретин превосходит адиурекрин. Следует использовать минимальные эффективные дозы, так как передозировка препарата вызывает задержку жидкости и гипонатриемию.

Демопрессин-ацетат — аналог вазопрессина с пролонгированным действием, его закапывают в нос по 5-10 мкг 1-2 раза в сутки. Этот препарат считается лучшим среди всех препаратов антидиуретического гормона.

Применяются также водные растворы вазопрессина, которые вводятся парентерально.

При отсутствии вышеназванных препаратов можно применить в течение непродолжительного времени **питуитрин для инъекций** — гормональный препарат, получаемый из задней доли гипофиза крупного рогатого скота и свиней. Основными компонентами препарата являются окситоцин (вызывает сокращение матки) и вазопрессин — антидиуретический гормон (участвует в регулировании постоянного осмотического давления крови, вызывает увеличение реабсорбции воды в дистальных канальцах почек, су-

живает капилляры, повышает АД). Выпускается в ампулах по 1 мл, содержащих 5 ЕД. Назначается при несахарном диабете по 1 мл (5 ЕД) 2-3 раза в день. Препарат часто вызывает аллергические реакции, возможны симптомы передозировки (головные боли, боли в животе, понос, отеки). Противопоказаниями являются выраженный атеросклероз, гипертоническая болезнь, миокардит.

Заместительная терапия препаратами антидиуретического гормона эффективна при абсолютной недостаточности АДГ (при центральном гипоталамо-гипофизарном несахарном диабете).

Назначается заместительная терапия сразу после установления диагноза заболевания, и при отсутствии эффекта от этиологического лечения или невозможности его проведения препараты антидиуретического гормона применяются пожизненно.

3. Лечение препаратами, стимулирующими секрецию и потенцирующими действие АДГ

Препараты этой группы эффективны при сохраненной, но сниженной секреции АДГ. Назначение этих средств приводит к некоторому повышению секреции АДГ и, кроме того, потенцированию его действия (т.е. повышению чувствительности канальцев почек к действию АДГ).

Хлорпропамид — пероральное гипогликемизирующее средство (см. гл. "Лечение сахарного диабета"). Препарат применяется внутрь по 0.125-0.25 г 1-2 раза в день, особенно при сочетании несахарного и сахарного диабета. Терапевтический эффект проявляется после 3-4 дней лечения. В связи с тем, что хлорпропамид может вызвать гипогликемию, лечение следует проводить под контролем гликемии натощак и в течение дня.

При нефрогенной форме несахарного диабета хлорпропамид неэффективен.

Карбамазепин (тегретол) — производное иминостильбена, обладает противосудорожным (противоэпилептическим), умеренным антидепрессантным (тимолептическим) и нормотимическим действием. Эффективен также при несахарном диабете. Для лечения несахарного диабета назначается в дозе 200 мг 2-3 раза в день. Переносимость препарата хорошая, но иногда возможны тошнота, головная боль, сонливость, аллергические реакции, лейкопения, тромбоцитопения.

Можно сочетать карбамазепин с хлорпропамидом, что позволяет уменьшить дозы препаратов и их побочные эффекты.

Мисклерон (клофибрат) — антиатерогенный препарат, уменьшает синтез триглицеридов, холестерина, атерогенных липопротеинов. Наряду с этим проявляет терапевтический эффект при несахарном диабете. Назначается в капсулах по 0.025 г по 2 капсу-

лы 2-3-раза в день. Как и хлорпропамид, карбамазепин неэффективен при нефрогенном несахарном диабете.

Таким образом, препараты, стимулирующие действие АДГ, эффективны при сохраненной, но сниженной его секреции (при центральном гипоталамо-гипофизарном несахарном диабете) и неэффективны при периферической форме заболевания.

4. Лечение нефрогенной формы несахарного диабета

Нефрогенный несахарный диабет характеризуется снижением или отсутствием чувствительности рецепторов почечных канальцев к антидиуретическому гормону, при этой форме заболевания сохраняется нормальная секреция гормона.

Вышеизложенные методы лечения несахарного диабета при этой форме заболевания неэффективны.

При нефрогенной форме несахарного диабета рекомендуются следующие лекарственные средства.

Мочегонные средства тиазидовой группы — вызывают парадоксальный эффект при несахарном диабете. Они снижают клубочковую фильтрацию и экскрецию натрия, уменьшают количество выделяемой мочи на 50-60%. Механизм положительного терапевтического действия этой группы средств при несахарном диабете окончательно неизвестен. Возможно, снижение диуреза при лечении тиазидовыми мочегонными средствами связано с уменьшением поступления фильтрата в разводящие сегменты нефрона и ростом осмотического давления в сосочках почек, усилением реабсорбции воды в дистальных канальцах.

Наиболее часто применяется **гипотиазид** в суточной дозе 25-100 мг. Эффект гипотиазида наблюдается не у всех больных, со временем ослабевает, но усиливается при ограничении в диете поваренной соли, а также при сочетании с анаболическими средствами (неробол по 0.005 г 2 раза в сутки).

При лечении гипотиазидом возможны снижение АД крови и развитие гипокалиемии.

Диметилхлортетрациклин — снижает диурез при несахарном диабете, механизм антидиуретического действия неизвестен.

5. Водный режим

Больному несахарным диабетом рекомендуется свободный водный режим. Ограничение количества употребляемой жидкости приводит к выраженному обезвоживанию организма (в связи с продолжающимся обильным диурезом) и резкому ухудшению состояния больного.

Лечение синдрома Пархона

Синдром Пархона (синдром избыточной секреции вазопрессина) — заболевание, характеризующееся высокой секрецией антидиуретического гормона и проявляющееся олигурией, задержкой жидкости и отсутствием жажды.

Лечение синдрома гиперпродукции вазопрессина определяется его этиологией. Устранение этиологического фактора (опухоли, воспалительного процесса) может привести к выздоровлению. Кроме того, независимо от этиологии синдрома, необходимо ограничить количество употребляемой жидкости до 800-1000 мл в сутки.

Ограничение употребления жидкости уменьшает гиперволемию, снижает натрийурез, повышает концентрацию натрия в крови. Рекомендуется также применение мочегонных средств (фуросемид — 40-80 мг в сутки).

При отсутствии эффекта от этиологического лечения или невозможности его осуществить назначаются следующие лекарственные средства.

Парлодел — применяется в суточной дозе 5-7.5 мг под контролем АД (возможна артериальная гипотензия), препарат усиливает активность дофамина, повышающего почечный кровоток и уменьшающего потенцирующее влияние пролактина на антидиуретический гормон.

Демеклоциклин (декломицин) — применяется в суточной дозе 1.2 г, препарат ингибирует влияние вазопрессина на почки, вызывая развитие обратимой формы нефрогенного несахарного диабета.

Лития карбонат — применяется в суточной дозе 0.6-1.2 г, по механизму действия аналогичен демеклоциклину, но эффект менее выражен.

При крайне тяжелом течении синдрома гиперпродукции вазопрессина (потеря сознания, судороги) больному вводят внутривенно 500 мл 5% раствора натрия хлорида или гипертонический раствор маннитола (М. И. Балаболкин, 1989).

Лечение гипопитуитаризма

Гипопитуитаризм — синдром поражения гипоталамо-гипофизарной зоны с частичным или полным снижением или выпадением секреции гормонов гипофиза.

К гипопитуитаризму (гипоталамо-гипофизарной недостаточности) относятся *синдром Симмондса* (гипоталамо-гипофизарная недостаточность с кахексией, гипоталамо-гипофизарная кахексия) и послеродовой гипопитуитаризм, или *синдром Шихена*.

Лечебная программа при гипопитуитаризме.

1. Этиологическое лечение.
2. Лечебное питание.
3. Заместительная гормональная терапия.
4. Лечение анаболическими средствами.
5. Симптоматическое лечение.

1. Этиологическое лечение

В некоторых случаях гипопитуитаризма возможно этиологическое лечение, что может улучшить течение синдрома гипоталамо-гипофизарной недостаточности, если еще не произошел полный некроз аденогипофиза.

Опухоль гипоталамо-гипофизарной зоны подлежит хирургическому или лучевому лечению.

При гипопитуитаризме, вызванном инфекционно-воспалительным процессом, проводится противовоспалительная, рассасывающая, дегидратационная терапия.

Однако в большинстве случаев этиологическое лечение не решает проблемы пангипопитуитаризма.

2. Лечебное питание

При гипопитуитаризме имеет место значительное похудание больных вплоть до тяжелого истощения. Поэтому необходимо обеспечить высококалорийное питание с достаточным содержанием животного белка, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов. Питание должно быть дробным (больные не могут принять много пищи за один раз), частым. Целесообразно проводить также парентеральное питание (внутривенное капельное введение препаратов аминокислот, нативной плазмы, альбумина, растворов глюкозы, жировых эмульсий — интралипида, липофундина).

3. Заместительная гормональная терапия

Основой лечения пангипопитуитаризма является пожизненная заместительная гормональная терапия. Применяются препараты, содержащие гормоны периферических эндокринных желез, недостающие тропные гормоны гипофиза применяются реже.

Лечение начинают прежде всего с применения *препаратов коры надпочечников*, обычно внутрь, но при тяжелом течении заболевания их применяют парентерально. Практически заместительную терапию глюко- и минералокортикоидами проводят так, как это описано в гл. "Лечение первичной хронической недостаточности коры надпочечников". Обычно применяют *кортизон* (25-75 мг в сутки) или *преднизолон* (5-15 мг в сутки). При необходимости дополнительно назначаются минералокортикоидные препараты — *ДОКСА* в виде таблеток под язык по 5 мг 1-2 раза в день или *кортинеф* в таблетках по 0.1 мг по 1/2-1 таблетке в день.

Учитывая, что выпадение кортикотропной функции гипофиза мало влияет на минералокортикоидную функцию надпочечников, необходимость назначения минералокортикоидных препаратов не всеми признается.

Многие эндокринологи рекомендуют через 10-15 дней лечения глюкокортикоидами добавлять синтетический кортикотропин *синактен* внутримышечно по 1 мл (1000 ЕД) 1 раз в неделю. Это увеличивает синтез собственного кортизола и позволяет несколько уменьшить дозу принимаемых глюкокортикоидов.

Через несколько дней после начала заместительной кортико-стероидной терапии начинают заместительную *тиреоидную терапию*. Лечение проводится так же, как это описано в гл. "Лечение гипотиреоза". Чаще всего используют тироксин, начиная с дозы 25 мг в сутки, постепенно повышая ее до оптимальной индивидуальной.

Для компенсации недостаточности функции половых желез у женщин назначаются эстрогены и прогестины, мужчинам назначается лечение мужскими половыми гормонами. Лечение половыми гормонами сочетается с введением гонадотропинов.

С помощью заместительной терапии у женщин искусственно воссоздается менструальный цикл.

Вначале в течение 15-20 дней назначаются эстрогены (*микрофоллин* по 0.005 мг), затем в течение 6 дней — гестагены (*прегнин* по 10 мг 3 раза в день или по 1 мл 2.5% раствора прогестерона ежедневно или *туринал* по 1 таблетке 3 раза в день). После уменьшения атрофических процессов в половых органах применяют гонадотропины: первые 2 недели назначается фолликулостимулирующий менопаузальный гонадотропин по 400 ЕД через день, в следующие 2 недели — лютеинизирующий хорионический гонадотропин по 1000-1500 ЕД.

У мужчин для заместительной терапии наиболее целесообразно применять препараты мужских половых гормонов продленного

действия: *сустанон-250* по 1 мл 1 раз в 3-4 недели, *тестэнат* по 1 мл 10% раствора каждые 10-15 дней внутримышечно. В молодом возрасте заместительную терапию андрогенами чередуют с введением *хорионического гонадотропина* по 1000-1500 ЕД 2-3 раза в неделю с повторными курсами по 3-4 недели. При олигоспермии назначают *кlostильбегит* по 50-100 мг курсами по 30 дней.

4. Лечение анаболическими средствами

Анаболические средства способствуют синтезу белка, увеличению мышечной массы и массы тела, повышают работоспособность. Рекомендуется включать в комплексную терапию гипопитуитаризма анаболические стероидные средства продленного действия — *ретаболил* по 1 мл 1 раз в 2 недели (3-4 инъекции), курсы повторяются 3-4 раза в год.

5. Симптоматическое лечение

Для лечения миокардиодистрофии применяются средства, улучшающие обменные процессы в миокарде, способствующие синтезу белка и макроэргических соединений (рибоксин, фосфаден, натрия аденозинмонофосфат, кокарбоксилаза, липоевая кислота, пиридоксальфосфат).

При нарушении функциональной способности печени проводится лечение гепатопротекторами (эссенциале, катергеном, карсилем), поливитаминными комплексами.

При нарушении секреторной функции желудка и внешнесекреторной функции поджелудочной железы назначаются препараты, содержащие пищеварительные ферменты (панзинорм, фестал, мезим-форте, панкреатин и др.).

6. Диспансеризация

Больные гипопитуитаризмом должны пожизненно находиться на диспансерном учете у врача-эндокринолога.

Больные осматриваются эндокринологом 4 раза в год, офтальмологом, акушером-гинекологом, невропатологом — 2 раза в год, психиатром — по показаниям.

Общий анализ крови, мочи, определение содержания холестерина в крови производятся 2 раза в год, электроэнцефалография — 1 раз в год. Два раза в год следует определять содержание в крови Т₃, Т₄, кортизола, глюкозы, половых гормонов.

Во время диспансерного наблюдения продолжается и при необходимости корректируется заместительная терапия, решаются вопросы рационального трудоустройства.

Трудоспособность больных гипопитуитаризмом значительно снижена. Как правило, они являются инвалидами III, а при выраженной полиэндокринной недостаточности — даже II группы.

Лечение гипопитуитарного криза и комы

Гипопитуитарный криз — крайне тяжелая степень гипопитуитарной недостаточности, характеризующаяся резчайшим обострением ее клинической и лабораторной симптоматики.

При позднем распознавании гипопитуитарного криза и несвоевременном оказании помощи больной теряет сознание, развивается **гипопитуитарная кома**.

Лечебные мероприятия при гипопитуитарном кризе аналогичны таковым при лечении надпочечникового криза и гипотиреозной комы. Больные должны быть немедленно госпитализированы в отделение интенсивной терапии и реанимации, следует ввести катетер в кубитальную или подключичную вену, взять кровь для определения содержания в ней глюкозы, натрия, калия, хлоридов, мочевины, кортизола, трийодтиронина, тироксина и, если позволяют лабораторные условия (наличие наборов реактивов), тропных гормонов гипофиза (соматотропина, кортикотропина). В палате необходимо поддерживать температуру $+25^{\circ}\text{C}$.

Больному сразу вводят внутривенно 100 мг гидрокортизона гемисукцината или гидрокортизона фосфата, а в дальнейшем вводят внутривенно капельно по 50–100 мг в изотоническом растворе натрия хлорида каждые 4–6 ч с постепенным переходом (обычно на 2-й день лечения) на внутримышечное введение по 50–100 мг каждые 6 ч. Доза гидрокортизона гемисукцината или гидрокортизона фосфата зависит от тяжести состояния больного, уровня АД и гликемии. При отсутствии водорастворимых препаратов гидрокортизона необходимо внутривенно вводить преднизолон в дозе 60–90 мг, затем внутривенно капельно по 30–60 мг каждые 4–6 ч и приблизительно со 2-го дня лечения — по 30 мг каждые 6 ч.

При стойкой артериальной гипотензии следует внутримышечно вводить по 1–2 мл 0.5% масляного раствора ДОКСА в сутки. В дальнейшем после нормализации АД ДОКСА отменяют.

Не ранее чем через 12–24 ч от начала лечения глюкокортикоидами необходимо приступить к лечению тиреоидными препаратами. Такой интервал времени соблюдается в связи с большой чувствительностью больных с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью к гормонам щитовидной железы. Более раннее назначение тиреоидных препаратов может усугубить явления надпочечниковой недостаточности.

Тиреоидные препараты вводятся внутривенно или через желудочный зонд под контролем частоты пульса, дыхания, АД, температуры тела, ЭКГ. Методика лечения тиреоидными препаратами описана в гл. "Лечение гипотиреозной комы".

Начальная суточная доза трийодтиронина не должна быть более 10–20 мкг. В дальнейшем при отсутствии противопоказаний в случае необходимости можно повысить суточную дозу до 50–100 мкг. После нормализации температуры и частоты сердечного ритма дозу трийодтиронина можно уменьшить до 25–50 мкг в сутки. В последние годы применяется преимущественно L-тироксин.

Одновременно с глюкокортикоидной и тиреоидной терапией в первые двое суток для борьбы с обезвоживанием и гипогликемией внутривенно капельно вводят около 500–1000 мл изотонического раствора натрия хлорида и 500–1000 мл 5% раствора глюкозы. Внутривенное капельное введение жидкости производится под контролем АД, суточного диуреза. Обычно во избежание перегрузки сердца (при олигурии, сердечной недостаточности) количество вводимой внутривенно жидкости ограничивают 1000–2000 мл в сутки.

При стойкой гипонатриемии (115 ммоль/л и ниже) вводят внутривенно струйно 10–20 мл 10% раствора натрия хлорида, при выраженной гипогликемии — 40–50 мл 40% раствора глюкозы.

С целью улучшения метаболических процессов проводится лечение коферментами: в составе внутривенного капельного введения вводят 100 мг кокарбоксилазы, 0.01 г пиридоксальфосфата (кофермента витамина В₆). Целесообразно вводить внутримышечно цитохром С (фермент, принимающий участие в процессах тканевого дыхания, является антигипоксическим средством) по 4–8 мл 0.25% раствора 2 раза в день в течение 10–14 дней, а также натрия аденозинмонофосфат по 1–2 мл 1% раствора 1 раз в день. Обязательно назначаются ингаляции увлажненного кислорода.

Для борьбы с сердечно-сосудистой недостаточностью рекомендуется применение кордиамина, сульфокамфокаина, строфантина, допмина.

При развитии гипопитуитарной комы проводятся вышеизложенная терапия и, кроме того, искусственная вентиляция легких.

Лечение синдрома гиперпролактинемии

Синдром гиперпролактинемии — симптомокомплекс, развивающийся у женщин и мужчин вследствие длительной повышенной секреции аденогипофизом пролактина и характеризующийся у женщин патологической галактореей, нарушением менструального цикла (аменореей), у мужчин — импотенцией, олигоспермией, гинекомастией и (крайне редко) галактореей.

Лечебная программа при синдроме гиперпролактинемии.

1. Этиологическое лечение.
2. Медикаментозная коррекция нарушенной секреции пролактина.
3. Нейрохирургическое лечение.
4. Лучевая терапия.

1. Этиологическое лечение

В некоторых случаях этиологическое лечение может привести к значительному уменьшению гиперпролактинемии.

Так, лечение воспалительных процессов гипоталамо-гипофизарной зоны (например, базального арахноидита), гипотиреоза, хронической почечной и печеночной недостаточности, устранение эктопической опухоли, гиперпродуцирующей пролактин, прекращение приема пролактинстимулирующих лекарственных средств (церукала, эглонила, циметидина, ранитидина, стероидных контрацептивов, резерпина, транквилизаторов, антидепрессантов) значительно уменьшают и нередко даже нормализуют уровень пролактина в крови.

Однако этиологическое лечение синдрома гиперпролактинемии не всегда возможно.

2. Медикаментозная коррекция нарушенной секреции пролактина

Медикаментозная терапия занимает ведущее место в лечении всех форм гиперпролактинемии гипоталамо-гипофизарного происхождения.

Основным препаратом, ингибирующим секрецию пролактина, является *парлодел* (бромэргокриптин, бромэргон, абергин) — полусинтетический алкалоид спорыньи. Он является антагонистом дофамина и снижает секрецию пролактина.

Показаниями к назначению парлодела можно считать практически все случаи гиперпролактинемии, но прежде всего формы гипоталамо-гипофизарного генеза, идиопатической гиперпролактинемии, а также микро- и макропролактиномы, так как большинство пролактином значительно уменьшается под влиянием лечения парлоделом, а у некоторых больных возможны полное исчезновение микропролактиномы и отсутствие рецидива после лечения.

Начинают лечение парлоделом с дозы 1.25-2.5 мг внутрь с пищей на ночь, затем постепенно увеличивают дозу на 2.5 мг в неделю и доводят ее до 2.5 мг (1 таблетка) 3-4 раза в день, после чего определяют содержание пролактина в крови. Если уровень пролактина в крови остается высоким, необходимо дальнейшее увеличение дозы, не рекомендуется превышение дозы 20 мг в сутки. Однократная доза парлодела ингибирует секрецию пролактина на 12 ч.

У женщин с синдромом персистирующей галактореи-аменореи восстанавливается нормальный менструальный цикл на фоне лечения парлоделом, на 4-8-й неделе лечения наступает овуляция, способность к деторождению восстанавливается у 75-90% больных (Г. А. Мельниченко, 1991). Под влиянием лечения парлоделом уменьшаются выраженность ожирения, головная боль, улучшается эмоциональное состояние, нормализуется рост волос.

При нормализации уровня пролактина в крови, но отсутствии овуляции, проводится лечение парлоделом в сочетании с кломифеном или гонадотропином.

У мужчин с гиперпролактинемией под влиянием лечения парлоделом в 80% случаев восстанавливаются половое влечение, потенция, улучшается спермограмма (увеличивается концентрация сперматозоидов, возрастает их подвижность).

Лечение парлоделом следует проводить длительно (в течение многих месяцев и даже лет), потому что прекращение лечения может привести к подъему уровня пролактина и увеличению пролактиномы.

По данным Semenkovich (1992), при хорошей реакции на парлодел через 1 год определяют уровень пролактина в крови и проводят магнитно-резонансную или компьютерную томографию. В дальнейшем эти исследования повторяют ежегодно. Больным с микроаденомами при достижении нормопролактинемии на фоне лечения парлоделом ежегодно делают перерывы в лечении на 2-3 недели, затем определяют уровень пролактина в крови и в зависимости от его величины решают вопрос о необходимости дальнейшего лечения парлоделом.

В некоторых случаях лечение парлоделом не дает достаточного эффекта, в этом случае необходимо проводить нейрохирургическое лечение.

При лечении парлоделом возможны побочные явления: гипотензивный эффект, тошнота, запор, ощущение заложенности носа,

головокружения. В ходе лечения побочные явления постепенно уменьшаются. Если они сохраняются, необходимо снизить дозу препарата.

Существуют и другие препараты, подавляющие продукцию пролактина, но они гораздо менее активны и применяются редко. К ним относятся: *лерготрил* (в настоящее время почти не применяется из-за токсичности); *лизурид* (лисенил) — производное алкалоидов спорыньи, назначается по 200 мкг 2 раза в день; *перголид* — пролонгированный препарат с дофаминергическим действием (доза 50 мкг оказывает ингибирующее влияние на секрецию пролактина в течение 48 ч); *пиридоксин* (витамин В₆) — метаболизируется в пиридоксаль-5-фосфат, который является кофактором ДОФА-декарбоксилазы и усиливает синтез дофамина. Четких доказательств эффективности витамина В₆ при гиперпролактинемии не получено.

3. Нейрохирургическое лечение

Показаниями к нейрохирургическому лечению (удалению пролактиномы) являются:

- макроаденома (макропролактинома) с прогрессированием нарушения зрения;
- резистентность к лечению парлоделом (особенно при кистозных пролактиномах);
- непереносимость парлодела;
- продолжение роста опухоли на фоне лечения парлоделом.

При лечении парлоделом уменьшаются размеры пролактиномы, инвазивность ее роста, поэтому многие специалисты считают, что перед удалением аденомы необходимо провести лечение парлоделом.

В то же время есть сообщения о том, что длительное лечение парлоделом приводит к развитию фиброзных процессов в гипофизе и осложняет оперативное лечение (Bevan, Adams, Burke, 1987), поэтому удаление пролактиномы показано в течение первого года лечения парлоделом (Klibanski, Zarvas, 1991).

Для удаления пролактиномы используют трансфеноидальный и транскраниальный доступы.

4. Лучевая терапия

Из методов лучевой терапии наиболее широко применяется протонотерапия (см. гл. “Лечение акромегалии”).

Показаниями к лучевой терапии являются:

- неэффективность медикаментозного и хирургического лечения;

- рецидив роста пролактиномы после хирургического и медикаментозного лечения (в большинстве случаев это обусловлено множественными аденомами или опухолями с инвазивным ростом);
- неэффективность медикаментозного лечения и отказ от хирургического лечения либо наличие противопоказаний к нему.

Эффект от лучевой терапии наступает через несколько месяцев. Лучшие результаты получают при протонотерапии. С помощью протонных пучков можно подвести к пролактиноме достаточную дозу при минимальном облучении головного мозга и неизмененных клеток гипофиза.

Нормализация уровня пролактина наблюдается у 33% больных, поэтому после протонотерапии требуется продолжение лечения парлоделом в течение нескольких месяцев и даже лет для получения полной ремиссии.

После лучевой терапии необходимо пожизненное наблюдение за больными, так как может развиваться пострadiaционная гипофизарная недостаточность спустя много лет после облучения.

Наиболее эффективными методами лечения синдрома гиперпролактинемии, возникшего на фоне пролактиномы, являются комбинированные методы лечения (медикаментозная терапия + операция; операция + лучевая терапия; медикаментозная + лучевая терапия).

5. Диспансеризация

Больные с синдромом гиперпролактинемии должны находиться под постоянным наблюдением эндокринолога, а при наличии пролактиномы — и нейрохирурга. Больные осматриваются эндокринологом 2-3 раза в год, окулистом и гинекологом — 2 раза в год, 2-3 раза в год необходимо проверять содержание в крови пролактина, половых гормонов, гонадотропинов, проводить динамическую краниографию с интервалом 1-3 года.

Лечение первичной хронической недостаточности коры надпочечников

Первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона) — недостаточность или полное прекращение функции коры надпочечников вследствие первичного их поражения патологическим процессом.

Лечебная программа при первичной хронической надпочечниковой недостаточности.

1. Лечение туберкулеза.
2. Режим, лечебное питание, поливитаминотерапия.
3. Заместительная глюко- и минералокортикоидная терапия.
4. Лечение анаболическими средствами и адаптогенами.
5. Ксенотрансплантация коркового вещества надпочечников.
6. Диспансеризация.

1. Лечение туберкулеза

Лечение туберкулеза проводится в период активности туберкулезного процесса. Назначается стрептомицин по 0.5-1 г в день (на курс лечения — до 50 г) в сочетании с фтивазидом, тубазидом, ПАСК или другими препаратами противотуберкулезного действия. Противотуберкулезная терапия проводится 2 раза в год под наблюдением фтизиатра. Следует помнить об ото- и нефротоксическом действии стрептомицина. При развитии симптомов поражения почек и нарушении слуха лечение стрептомицином необходимо прекратить.

Своевременно проведенная противотуберкулезная терапия предохраняет сохранившиеся участки коры надпочечников от дальнейшего разрушения патологическим процессом и способствует компенсаторному разрастанию сохранившейся ткани надпочечников.

2. Рациональный режим, лечебное питание, поливитаминотерапия

Все больные болезнью Аддисона независимо от степени тяжести нуждаются в *щадящем режиме* дома и на работе.

Необходимо создать благоприятную психоэмоциональную обстановку и всячески оберегать больного от стрессовых ситуаций.

Больные должны постоянно иметь при себе памятку, в которой наряду с паспортными данными и адресом больного указаны дозы и названия препаратов, которые он принимает. Больным следует знать, что любое стрессовое состояние (инфекция, физическое или умственное перенапряжение) требует увеличения дозы глюкокортикоидов. Semenkovich (1992) рекомендует постоянно носить браслет с надписью “недостаточность надпочечников”, что позволит быстрее оказать помощь в неотложной ситуации.

Лечебное питание должно наряду с остальными лечебными мероприятиями обеспечить восстановление массы тела больного, его трудоспособности, адаптации к неблагоприятным условиям внешней среды.

Общая калорийность пищи должна быть на 20-25% выше обычной для данного возраста, массы тела, пола и профессии. Количество белка в диете должно составлять около 1.5-2 г/кг. Мясо можно давать в виде паровых котлет, а при хорошей переносимости — рубленое мясо с селедкой и картофелем. Из жиров предпочтительнее сливочное и растительное масло, сливки, сметана.

Углеводы, учитывая склонность больных к гипогликемиям, необходимо давать дробно в течение дня. Рекомендуются хлеб, мучные, крупяные изделия, сладкий чай, компот, кисели, варенье, мед. Очень важно обогащение диеты витаминами, так как при болезни Аддисона часто имеет место полигиповитаминоз.

В рацион больного включаются салаты, лимоны, фрукты, овощи, сок сырых овощей, ягод, отвар шиповника.

В связи с повышенной потребностью в натрии больному рекомендуются продукты, богатые натрием (сельдь, сыр, колбасные изделия), дополнительно к пище добавляют 10-15 г поваренной соли. Наряду с этим ограничивается употребление продуктов, богатых калием (чернослив, абрикосы, апельсины, изюм, инжир, курага, печеный картофель).

Важное место в лечении хронической недостаточности надпочечников принадлежит витамину С, который используется для синтеза кортикостероидов.

Б. А. Зелинский (1988) рекомендует следующую методику лечения витамином С.

При легкой степени тяжести в летне-осенний период витамин С назначается по 0.25-0.3 г 3 раза в день, в зимне-весенний период — по 0.4 г 3 раза в день.

При средней степени тяжести витамин С назначается по 0.5 г 3 раза в день во все периоды года с добавлением в зимне-весенний период внутривенного введения по 5 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты ежедневно в течение 15 дней.

При тяжелом течении хронической надпочечниковой недостаточности назначают витамин С в летне-осенний период внутрь по 0.5 г 3 раза в день и одновременно внутривенно по 5 мл 5%

раствора 1 раз в день, в зимне-весенний период — по 0.5 г 3 раза в день и внутривенно по 10 мл 1 раз в день. Такой курс лечения обычно проводится в течение 3 недель, за это время происходит достаточное насыщение организма аскорбиновой кислотой.

Затем переходят на поддерживающую терапию: при легкой форме в летне-осенний период в дозе 0.125-0.175 г в сутки, в зимне-весенний — 0.175-0.2 г, при средней степени тяжести — 0.15-0.2 г и 0.25-0.3 г; при тяжелом течении — 0.3-0.35 г и 0.4-0.5 г. Кроме того, больные должны обязательно получать сбалансированные поливитаминные комплексы — дуовит, олиговит, декамеvit, фортевит и др.

Лечение туберкулеза, режим, лечебное питание и поливитаминотерапия могут быть достаточно эффективны при легкой форме заболевания и вызвать состояние компенсации. Однако это возможно далеко не всегда. Нередко и при легкой форме заболевания приходится назначать в индивидуальных дозах средства заместительной терапии. При хронической надпочечниковой недостаточности средней степени и тяжелой форме заболевания заместительная терапия является обязательной, причем при средней степени тяжести удается компенсировать состояние больного глюкокортикоидами, а при тяжелой форме заболевания назначаются глюко- и минералокортикоидные средства.

3. Заместительная глюко- и минералокортикоидная терапия

Заместительная терапия глюко- и минералокортикоидными средствами является основой лечения хронической надпочечниковой недостаточности. Лучшими препаратами следует считать *кортизон* и *гидрокортизон*, так как они обладают не только глюкокортикоидным, но и минералокортикоидным эффектом.

Суточная доза препаратов распределяется на отдельные приемы с учетом биологического ритма секреции глюкокортикоидов надпочечниками. При трехкратном приеме препаратов рекомендуется утром принимать 50% суточной дозы, в 13-14 ч — 30%, в 18-19 ч — 20%. При двукратном приеме утром назначают $\frac{2}{3}$, вечером — $\frac{1}{3}$ суточной дозы.

Кортизон — выпускается в таблетках по 0.025 г и в виде суспензии для внутримышечного введения — в ампулах по 10 мл 2.5% раствора (т.е. в 1 мл раствора содержится 25 мг кортизона).

Доза кортизона определяется степенью тяжести заболевания и может составить 1-1 $\frac{1}{2}$ таблетки утром и $\frac{1}{2}$ -1 таблетку днем, при тяжелом течении может понадобиться третий прием и суточная доза препарата может достигать 2 $\frac{1}{2}$ -3 таблеток. Начало действия таблеток кортизона — через 30-40 мин после приема, максимум — через 2-4 ч, длительность действия — 8 ч. По мере улучшения со-

стояния больного дозу кортизона постепенно уменьшают и доводят до поддерживающей (12.5-25 мг в сутки).

Значительно реже для перманентной терапии применяют инъекции *суспензии кортизона ацетата*. Начало действия инъекции суспензии кортизона ацетата — через 4 ч после введения, длительность действия — около 12 ч. При отсутствии таблетированной формы кортизона можно применить внутримышечные инъекции суспензии кортизона ацетата по 1 мл (25 мг) утром и вечером, в тяжелых случаях — по 2 мл (50 мг) 2-3 раза в день.

Гидрокортизон применяется в виде суспензии гидрокортизона ацетата с содержанием в 1 мл 25 мг препарата (параметры действия и дозировки те же, что и для суспензии кортизона ацетата, вводится только внутримышечно) и в виде водорастворимых препаратов — *гидрокортизона гемисукцината* и *гидрокортизона фосфата*, которые содержат в 1 мл раствора 25 мг препарата и вводятся внутримышечно и внутривенно.

Начало действия водорастворимых препаратов гидрокортизона — через 30 мин после введения, длительность действия — около 2-3 ч.

Наиболее часто водорастворимые препараты гидрокортизона применяются для лечения острой надпочечниковой недостаточности и надпочечникового криза (см. далее).

Для лечения хронической надпочечниковой недостаточности водорастворимые препараты гидрокортизона вводятся внутримышечно по 1 мл 3 раза в день с дальнейшим переводом на прием кортикостероидов внутрь.

При отсутствии препаратов кортизона для приема внутрь можно рекомендовать для перманентной терапии хронической надпочечниковой недостаточности другие глюкокортикоидные препараты в таблетированных формах — преднизолон, метилпреднизолон, триамсинолон, дексаметазон.

Преднизолон — выпускается в таблетках по 5 мг и в ампулах по 1 мл (30 мг препарата) для внутривенного и внутримышечного введения.

Триамсинолон (полькортолон) — выпускается в таблетках по 4 мг.

Дексаметазон — выпускается в таблетках по 0.5 мг.

Метилпреднизолон (метипред, урбазон) — выпускается в таблетках по 4 мг.

Эти препараты обладают более выраженным глюкокортикоидным и слабым минералокортикоидным действием.

При лечении хронической надпочечниковой недостаточности этими препаратами любой из них назначается в дозе от 1 до 3 таблеток в сутки в зависимости от тяжести заболевания с распределением суточной дозы аналогично тому, как это было указано для кортизона. По мере улучшения состояния больного дозы препаратов постепенно снижают и переходят на поддерживающие дозы, которые обычно составляют $\frac{1}{2}$ -1 таблетку в день.

При лечении глюкокортикоидами возможны следующие побочные явления:

- кушингоидный синдром (красное лунообразное, полное лицо; ожирение с избыточным отложением жира в области шейного отдела позвоночника, груди, живота; гипертрихоз; багрово-фиолетовые стрии);
- артериальная гипертензия;
- гипергликемия;
- язва желудка или двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит с повышенной секреторной функцией;
- аменорея.

В некоторых случаях симптомы могут появиться при лечении даже небольшими дозами преднизолона (например, 7.5 мг). При развитии побочных явлений дозы глюкокортикоидных препаратов необходимо уменьшать и комбинировать лечение глюкокортикоидами с индивидуально подобранными дозами минералокортикоидов.

Препараты минералокортикоидного действия задерживают в организме натрий, уменьшают экскрецию его с мочой и стабилизируют АД.

Масляный раствор ДОКСА — выпускается в ампулах по 1 мл 0.5% раствора, назначается внутримышечно или подкожно по 1 мл 1 раз в день, в очень тяжелых случаях — по 1 мл 2 раза в день.

Таблетки ДОКСА — выпускаются по 5 мг. Принимают по 1 таблетке под язык 1 раз в день.

Существуют также таблетки ДОКСА для имплантации под кожу по 50 и 100 мг. Из таблетки в 100 мг ежедневно всасывается 0.3 мг ДОКСА. В ряде случаев эффект имплантации может сохраняться до 4-12 месяцев.

Суспензия дезоксикортикостерона триметилацетата — препарат пролонгированного действия, выпускается в ампулах по 1 мл 2.5% раствора, вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 2 недели.

При определении дозы дезоксикортикостерона триметилацетата вначале подбирают дозу обычного ДОКСА, высчитывают его количество на 20 дней и затем вводят дезоксикортикостерона триметилацетат в дозе, равной $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ 20-дневной дозы ДОКСА.

Фторгидрокортизон (флудрокортизон, кортинеф, флоринеф) — синтетический минералокортикоид для приема внутрь, выпускается в таблетках по 0.1 мг. Назначается внутрь по $\frac{1}{2}$ -2 таблетки в день (в один прием).

Альдостерон — выпускается в таблетках по 1 мг, назначается внутрь по 1 таблетке 2-3 раза в день.

Следует помнить, что при лечении минералокортикоидами возможна их передозировка, что проявляется следующими признаками:

- периферическими отеками, а в тяжелых случаях — отеком легких и мозга;
- рвотой;
- болями в суставах;
- параличами;
- артериальной гипертензией;
- гипернатриемией и гипокалиемией;
- снижением амплитуды зубца Т и интервала ST (вследствие гипокалиемии).

Экстренная помощь при передозировке минералокортикоидов заключается в немедленной отмене препарата, внутривенном капельном введении 0.5% раствора калия хлорида, внутривенном введении фуросемида (лазикса), назначении диеты, богатой калием (апельсиновый сок, курага, изюм, чернослив, печеный картофель), приеме внутрь 10% раствора калия хлорида по 2 столовые ложки 3-4 раза в день с фруктовым соком.

По данным Semenkovich (1992), заместительная терапия при первичной недостаточности коры надпочечников проводится следующим образом. Больному назначается преднизолон внутрь в количестве 5 мг в первой половине дня и 2.5 мг — во второй. Кроме того, больной принимает минералокортикоидный препарат флудрокортизон внутрь в дозе 0.05-0.2 мг 1 раз в сутки. В случае присоединения нетяжелых заболеваний дают двойную дозу преднизолона в течение 3 суток. Возвращаться к обычной дозе надо сразу, без постепенного перехода.

Е. И. Марова (1991) для компенсации хронической надпочечниковой недостаточности рекомендует использовать комбинацию преднизолона и кортизона. Доза препаратов зависит от тяжести заболевания и степени компенсации.

При легкой степени хронической надпочечниковой недостаточности назначается кортизон в дозе 12.5-25 мг в сутки в один (утром) или в два приема после еды. Одновременно назначается аскорбиновая кислота.

При средней степени тяжести заболевания обычно назначается преднизолон в дозе 5-7.5 мг после завтрака, а во второй половине дня — 25 мг кортизона ацетата.

Больным с тяжелой степенью хронической надпочечниковой недостаточности назначаются преднизолон в дозе 5-7.5 мг в сочетании с 1 таблеткой ДОКСА под язык после завтрака, кортизон — 25 мг после обеда и 12.5 мг после ужина. При низком АД и плохом аппетите можно добавить еще 1 таблетку ДОКСА днем.

В случае появления желудочно-кишечных расстройств пероральные препараты заменяют парентеральным введением гидрокортизона по 50-100 мг 4-6 раз в сутки и ДОКСА — по 5-15 мг до компенсации состояния.

При проведении заместительной терапии глюко- и минералокортикоидными препаратами необходимо учитывать следующие обстоятельства:

- дозы глюко- и минералокортикоидов должны быть индивидуальными и оптимальными, т.е. вызывать состояние компенсации; оптимальными являются такие суточные дозы, которые нормализуют самочувствие больных, устраняют пигментацию, восстанавливают массу тела, нормализуют АД (в том числе и при проведении ортостатической пробы), устраняют тошноту и желудочно-кишечные расстройства;
- после достижения состояния компенсации следует постепенно снизить дозы препаратов и перейти к поддерживающим дозам, сохраняющим состояние компенсации;
- глюкокортикоидные средства следует принимать с учетом суточного ритма секреции глюкокортикоидных гормонов: $\frac{2}{3}$ суточной дозы вводятся в 7-9 ч утра, $\frac{1}{3}$ — во второй половине дня;
- при стрессах, инфекциях, операциях, травмах доза глюко- и минералокортикоидов увеличивается в 2-3 раза по сравнению с поддерживающей;
- необходимо своевременно диагностировать симптомы передозировки глюко- и минералокортикоидных препаратов и снижать их дозы в 2 раза; симптомы передозировки могут развиваться при применении сравнительно небольших доз препаратов (особенно глюкокортикоидов); после ликвидации симптомов передозировки поддерживающая доза должна быть уменьшена;
- при развитии симптомов передозировки глюкокортикоидов целесообразно часть их дозы заменить препаратами минералокортикоидного действия для приема внутрь (кортинеф); симптомы передозировки исчезают медленно, в течение 4-8 недель;
- вид заместительной терапии и дозы применяемых препаратов зависят от степени тяжести заболевания, заместительная терапия проводится пожизненно.

Заместительная кортикостероидная терапия при плановых операциях. Накануне операции назначается внутримышечно гидрокортизон по 50 мг каждые 8 ч. В день операции вводится внутримышечно 75 мг гидрокортизона, а в ходе операции — внутривенно капельно 75-100 мг гидрокортизона гемисукцината в 500 мл 5% раствора глюкозы. В первые и вторые сутки после операции гидрокортизон вводят внутримышечно по 50-75 мг каждые 6 ч, на третьи-четвертые сутки — по 50 мг каждые 8 ч, на пятые-шестые сутки — по 50 мг 2 раза в день и преднизолон внутрь по 5-10 мг в

день. На седьмые сутки внутримышечно вводят 50 мг гидрокортизона и назначают внутрь по 5 мг преднизолона 2-3 раза в день.

Кроме того, в течение первых 3-4 суток больным вводят однократно внутримышечно 5-10 мг ДОКСА.

Начиная с восьмых суток, больного переводят на обычную пероральную заместительную терапию в дозах, которые больной получал до операции. В случае ухудшения состояния больного немедленно вводят внутривенно 75-100 мг гидрокортизона гемисукцината или 30-60 мг преднизолона.

Во время беременности заместительная терапия проводится в тех же дозах, что и до беременности, однако после 3-го месяца беременности дозу препаратов приходится увеличивать. Во время родов дозы кортикостероидов такие же, как и при плановых операциях.

При сочетании болезни Аддисона и сахарного диабета необходимо сначала компенсировать надпочечниковую недостаточность, а затем регулировать дозу инсулина.

При сочетании болезни Аддисона и гипотиреоза или тиреотоксикоза сначала компенсируют надпочечниковую недостаточность, а затем подключают соответственно тиреоидные либо антигипотиреоидные препараты.

4. Лечение анаболическими средствами и адаптогенами

При болезни Аддисона наряду с дефицитом глюко- и минералокортикоидов имеет место также недостаточность секреции андрогенов надпочечниками. Андрогены являются гормонами с выраженным анаболическим действием.

В комплексном лечении хронической надпочечниковой недостаточности широко применяются анаболические стероидные препараты, имеющие в своей основе структуру андрогенов. Анаболические стероиды способствуют синтезу белка, увеличивают мышечную массу и силу. Кроме того, эти препараты способствуют фиксации кальция в костях, повышают аппетит, улучшают общее состояние больных. Применяются следующие анаболические средства.

Метандростенолон (неробол) — назначается в таблетках по 5 мг 3 раза в день в течение месяца, затем — по 5 мг 1 раз в день.

Ретаболил — выпускается в ампулах по 1 мл 5% масляного раствора, вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 2-3 недели.

Феноболин — выпускается в ампулах по 1 мл 1% и 2.5% масляного раствора, применяется внутримышечно по 1 мл 1 раз в 7-10 дней.

Метиландростендиол — принимается под язык в таблетках по 0.01 и 0.025 г 2-3 раза в день в течение 1 месяца.

При лечении стероидными анаболическими средствами необходимо учитывать следующие обстоятельства:

- возможно развитие побочных явлений: холестаза, гирсутизма и нарушения менструального цикла у женщин, причем эти неблагоприятные эффекты менее выражены у препаратов длительного действия (ретаболила, феноболина);
- анаболическое действие препаратов проявляется лишь на фоне достаточного приема белка с пищей;
- противопоказаниями к лечению стероидными средствами являются заболевания печени (особенно с гипербилирубинемией), острый и хронический простатит, рак предстательной железы, беременность, лактация;
- лечение анаболическими стероидными средствами производится оптимальными дозами в течение 1-2 месяцев, затем дозировки снижаются в 1.5-2 раза и лечение продолжается еще 1 месяц, затем можно сделать перерыв и следующий курс терапии рекомендуется в случае декомпенсации, падения массы тела больного.

В комплексном лечении хронической надпочечниковой недостаточности целесообразно применение адаптогенов. Эти препараты позволяют лучше адаптироваться к условиям окружающей среды, повышают физическую работоспособность, уменьшают выраженность астенодинамического синдрома, способствуют нормализации АД. Рекомендуются следующие препараты.

Настойка женьшеня — назначается по 20-30 капель 3 раза в день в течение 1-2 месяцев.

Настойка китайского лимонника — назначается по 30 капель 3 раза в день.

Можно применять также *пантокрин* по 30 капель 3 раза в день, *настойку аралии*, *настойку заманихи* в тех же дозах.

Для улучшения процессов пищеварения и в связи с резким снижением секреторной функции желудка в период декомпенсации хронической надпочечниковой недостаточности рекомендуется прием *панзинорма* по 1-2 таблетки 3 раза в день во время еды в течение месяца, *пепсидила* по 1 столовой ложке на 1/2 стакана воды во время еды, *фестала* по 1-2 таблетки 3 раза в день во время еды.

5. Ксенотрансплантация коркового вещества надпочечников

Н. П. Демченко, Р. М. Сигинова (1987) разработали метод лечения первичной хронической надпочечниковой недостаточности путем ксенотрансплантации органной культуры коркового вещества надпочечников новорожденных поросят.

Показаниями к ксенотрансплантации являются средняя и тяжелая форма заболевания и хроническая надпочечниковая недостаточность после двусторонней адреналэктомии. Клинический эффект трансплантации наступает через 5-7 дней.

С 10-го дня можно постепенно снижать дозу препаратов заместительной терапии. Уменьшение дозы на 50% возможно через 1-3 месяца, у части больных можно полностью отменить заместительную терапию. Эффект трансплантации сохраняется на протяжении 5-6 месяцев.

Радикально проблему надпочечниковой недостаточности этот метод не решил и широкого распространения не получил. По-прежнему основой лечения хронической надпочечниковой недостаточности является заместительная терапия.

6. Диспансеризация

Больные, страдающие хронической недостаточностью коры надпочечников, подлежат пожизненному диспансерному наблюдению. Они осматриваются врачом-эндокринологом 6 раз в год, фтизиатром и невропатологом — 1 раз в год, остальными специалистами — по показаниям.

Два раза в год выполняются клинический анализ крови и мочи, определяется содержание в крови натрия, калия, хлоридов, глюкозы, кортизола (или 17-ОКС). Один раз в год записывается ЭКГ и производится флюорография грудной клетки.

Больным, независимо от степени заболевания, противопоказаны все виды труда, связанного с физическим и нервно-психическим перенапряжением, ночными и сверхурочными работами.

При хронической надпочечниковой недостаточности средней степени тяжести трудоспособность ограничена, больным устанавливается III группа инвалидности. При тяжелой форме заболевания больные, как правило, нетрудоспособны и являются инвалидами II группы.

Вторичная недостаточность коры надпочечников обусловлена первичным поражением гипофиза и нарушением секреции кортикотропина, что приводит к двусторонней атрофии коры надпочечников.

Лечение вторичной недостаточности коры надпочечников заключается в проведении заместительной терапии глюкокортикоидами.

При явлениях недостаточности секреции других тропных гормонов гипофиза проводится соответствующая заместительная терапия. Лечение кортикотропином не проводится в связи с атрофией коры надпочечников.

Лечение надпочечникового криза

Надпочечниковый (аддисонический) криз — наиболее тяжелое и опасное осложнение хронической недостаточности коры надпочечников, развивающееся вследствие резко выраженного несоответствия уровня кортикостероидов в организме и повышенной потребности в них и характеризующееся резчайшим обострением всех симптомов гипокортицизма.

Лечебная программа при надпочечниковом кризе.

1. Заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами.
2. Борьба с дегидратацией и гипогликемией.
3. Восстановление нарушенного электролитного баланса.
4. Коррекция нарушений белкового обмена.
5. Борьба с коллапсом.

При появлении начальных симптомов тяжелой декомпенсации болезни Аддисона (нарастающая общая слабость, появление и усиление болей в животе, тошноты, рвоты, значительное снижение АД) необходима немедленная госпитализация в отделение интенсивной терапии и реанимации или в эндокринологическое отделение. Перед транспортировкой больному следует ввести внутривенно (а если невозможно, то вводят внутримышечно) 50-70 мг *гидрокортизона* гемисукцината или фосфата или 30 мг (1 мл) *преднизолона*.

В стационаре следует произвести катетеризацию вены (лучше подключичной) для налаживания постоянной внутривенной инфузии. Необходимо срочно произвести исследование крови на содержание глюкозы, натрия, калия, хлоридов, мочевины, креатинина, общего белка, а также сделать общий анализ крови и мочи (в том числе на ацетон). Далее выполняются направления лечебной программы.

1. Заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами

Лучшими следует считать водорастворимые препараты гидрокортизона, т.е. *гидрокортизона гемисукцинат* и *гидрокортизона фосфат*, так как они обладают глюко- и минералокортикоидными эффектами и могут вводиться внутривенно и внутримышечно. При надпочечниковом кризе эти препараты вводятся внутривенно, они начинают свое действие через 30 мин после введения и проявляют активность в течение 2-3 ч, при внутривенном капельном введении — до 4 ч (редко — до 5 ч).

Необходимо сразу ввести внутривенно 100 мг гидрокортизона гемисукцината или фосфата, а далее, в течение суток, внутривенно капельно вводится еще 300-400 мг препарата.

При отсутствии водорастворимых препаратов гидрокортизона вводят внутривенно 60 мг *преднизолона*, а в дальнейшем в течение суток вводят еще 120-180 мг препарата в составе капельницы (т.е. по 60 мг 2-3 раза).

Целесообразно одновременно с внутривенным введением глюкокортикоидов ввести внутримышечно 50-100 мг *суспензии гидрокортизона ацетата*, действие которой проявляется только через 3 ч. Внутримышечно введенный гидрокортизона ацетат позволит в дальнейшем быстрее стабилизировать АД и, возможно, уменьшить в ряде случаев количество глюкокортикоидов, вводимых внутривенно. В дальнейшем внутримышечное введение гидрокортизона ацетата можно повторять через 4-6 ч в дозе 25-50 мг на одно введение. После повышения АД до 100 мм рт. ст. дозу внутривенно вводимого гидрокортизона уменьшают до 50-75 мг на одно введение.

ДОКСА — вначале вводят подкожно 1 мл 0.5% масляного раствора и затем, в случае сохранения артериальной гипотензии, повторяют введение в той же дозе 2-3 раза с интервалом 4-6 ч.

2. Борьба с дегидратацией и гипогликемией

Дегидратация и гипогликемия устраняются внутривенным капельным введением 5% раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера. В первые сутки внутривенно капельно вводят около 3-4 л жидкости, причем в первые 2 ч — 2 л (1 л изотонического раствора натрия хлорида и 1 л 5% раствора глюкозы).

3. Восстановление нарушенного электролитного баланса

Самыми характерными электролитными нарушениями при надпочечниковом кризе являются гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия.

Для устранения гипонатриемии и гипохлоремии производится внутривенное капельное введение изотонического раствора натрия хлорида (см. выше) с добавлением 20-30 мл 10% раствора натрия хлорида, назначается питье подсоленной воды (10 г натрия хлорида на 1 л кипяченой воды).

Для устранения гиперкалиемии целесообразно внутривенно ввести 30-40 мл 40% раствора глюкозы (одновременно это устраняет гипогликемию), можно ввести 20 мл 10% раствора кальция глюконата. Уменьшает гиперкалиемию также внутривенное введение 30 мл 10% раствора натрия хлорида.

4. Коррекция нарушений белкового обмена

С целью улучшения показателей белкового обмена производится внутривенное капельное введение 200 мл 20% раствора альбумина, 400 мл свежемороженой или нативной плазмы. Эти же препараты позволяют увеличить ОЦК и стабилизировать АД.

Рекомендуется также внутривенное капельное введение препаратов аминокислот (неоальбевина, полиамин) в суточной дозе 400–600 мл. Аминокислоты используются организмом для синтеза собственного белка.

5. Борьба с коллапсом

Для ликвидации коллапса проводится лечение глюко- и минералокортикоидами (см. выше), переливание полиглюкина и реополиглюкина, солевых растворов, 5% раствора глюкозы (см. выше) под контролем ЦВД. Введение этих растворов увеличивает ОЦК и способствует повышению АД.

При недостаточной эффективности этих мероприятий внутривенно капельно вводится *допамин* (80 мг препарата растворяют в 400 мл 5% раствора глюкозы и вводят со скоростью 15–30 капель в минуту).

Во второй и последующие дни по мере стабилизации АД уменьшаются дозы глюко- и минералокортикоидных средств. Доза гидрокортизона для внутримышечного введения уменьшается до 50 мг 4–6 раз в сутки, а в дальнейшем — до 25–50 мг 2–4 раза в сутки.

Затем больных переводят на пероральное лечение преднизолоном (10–20 мг в сутки) в сочетании с кортизоном (25–50 мг). М. И. Балаболкин рекомендует уже на второй день переводить больного на прием кортизона внутрь в суточной дозе 100–150 мг, а на третий день — 50–75 мг.

ДОКСА на второй день вводится подкожно под контролем АД по 1 мл 1–2 раза в день и по мере нормализации АД отменяется.

После ликвидации надпочечникового криза больные с хронической недостаточностью коры надпочечников постепенно возвращаются к тем дозам средств заместительной терапии, которые они получали до развития криза.

Надпочечниковая кома характеризуется полной потерей сознания, тяжелейшим коллапсом, выраженной гиперпигментацией кожи и акроцианозом, дыханием Чейн—Стокса, олигурией или анурией.

Лечение надпочечниковой комы проводится так же, как и лечение надпочечникового криза, но суточная доза гидрокортизона может составить 800–1500 мг. ДОКСА вначале вводится подкожно в дозе 2–4 мл, а затем — по 1 мл 1 раз в день под контролем АД.

Лечение первичного гиперальдостеронизма

Первичный гиперальдостеронизм — синдром, наблюдающийся при близких по клинко-биохимическим признакам, но различных по патогенезу заболеваниях, в основе которых лежит чрезмерная и независимая от ренин-ангиотензиновой системы продукция альдостерона корой надпочечников.

Лечебная программа при первичной гиперальдостеронизме.

1. Хирургическое лечение.
2. Предоперационная подготовка:
 - лечебное питание;
 - лечение препаратами калия;
 - лечение антагонистами альдостерона;
 - лечение артериальной гипертензии;
 - применение глюкокортикоидов перед операцией и после нее.
3. Консервативное лечение.

1. Хирургическое лечение

В тех случаях, когда причиной гиперальдостеронизма является альдостеронпродуцирующая аденома (альдостерома) надпочечника, производится односторонняя адреналэктомия или удаление опухоли.

При гиперальдостеронизме, обусловленном двусторонней мелко- или крупноузловой гиперплазией коры надпочечников, производится двусторонняя адреналэктомия.

Однако существует точка зрения, что при двусторонней гиперплазии коры надпочечников возможно консервативное лечение антагонистами альдостерона (см. ниже) и только при отсутствии эффекта от их применения производится хирургическое лечение.

2. Предоперационная подготовка

2.1. Лечебное питание

В предоперационном периоде назначается диета, содержащая продукты, богатые калием (печеный картофель, мясо, апельсиновый, томатный, морковный соки, изюм, курага, абрикосы, перси-

ки, чернослив, какао, миндаль, арахис, гречневая крупа). Одновременно ограничивается употребление поваренной соли и содержащих ее продуктов.

2.2. Лечение препаратами калия

В связи с выраженной гипокалиемией больному рекомендуется прием 10% раствора калия хлорида по 2 столовые ложки 3-4 раза в день с фруктовым или томатным соком в течение 7-10 дней.

При невозможности возмещения дефицита калия приемом внутрь или значительном снижении содержания калия в крови следует вводить внутривенно капельно 100 мл 4% раствора калия хлорида в 500-600 мл 5% раствора глюкозы со скоростью не более 30-40 капель в минуту.

2.3. Лечение антагонистами альдостерона

Применение антагонистов альдостерона способствует нормализации обмена натрия и калия, уменьшению явлений гипокалиемии.

Наиболее часто назначается конкурентный антагонист альдостерона — *спиронолактон* (верошпирон, альдактон) в суточной дозе 200-400 мг. Хирургическому лечению должно предшествовать лечение верошпираном в течение 1-3 месяцев до нормализации уровня электролитов и устранения гипертензии.

Вместо верошпирана можно применять неконкурентный антагонист альдостерона — *триамтерен*, который назначается при плохой переносимости верошпирана в суточной дозе 40 мг.

2.4. Лечение артериальной гипертензии

У многих больных АД начинает снижаться и постепенно нормализуется на фоне лечения спиронолактоном. При отсутствии эффекта можно добавить также прием *нифедипина* по 10-20 мг 3 раза в сутки, *исрадипина* (ломира) по 2.5 мг 3 раза в день или *клофелина* (клонидина, гемитона) по 0.075 мг 3 раза в день.

Гипотензивный эффект спиронолактона при первичном гиперальдостеронизме потенцируется ингибиторами АПФ (Stimpel, 1985). Поэтому при отсутствии эффекта от верошпирана целесообразно добавить лечение капотеном в индивидуально подобранных дозах — от 12.5 до 75 мг в сутки. Необходимо стремиться нормализовать АД в предоперационном периоде.

2.5. Применение глюкокортикоидов

С целью предупреждения острой надпочечниковой недостаточности накануне и в день операции внутримышечно вводят 100-150 мг гидрокортизона. В случае падения АД во время операции внутривенно вводят гидрокортизона гемисукцинат. При отсут-

ствии гидрокортизона внутривенно вводится преднизолон в дозе 30-60 мг.

После операции внутримышечно вводят гидрокортизона ацетат по 30 мг каждые 4-6 ч с постепенным уменьшением дозы в зависимости от состояния больного, уровня АД, выраженности симптомов надпочечниковой недостаточности.

У большинства больных, перенесших одностороннюю адреналэктомию по поводу альдостеромы, надпочечниковая недостаточность в послеоперационном периоде не развивается, так как сохраненный второй надпочечник обеспечивает организм необходимым количеством глюко- и минералокортикоидных гормонов.

Если производилась тотальная адреналэктомия обоих надпочечников или удаление одного надпочечника и субтотальная резекция второго надпочечника в связи с двусторонней гиперплазией коры надпочечников, больным назначается заместительная кортикостероидная терапия, как при первичной хронической недостаточности коры надпочечников.

3. Консервативное лечение

Показаниями к консервативному лечению первичного гиперальдостеронизма являются:

- двусторонняя гиперплазия надпочечников (идиопатический и неопределенный гиперальдостеронизм согласно классификации Biglieri, Baxter);
- альдостеронпродуцирующая глюкокортикоидподавляемая аденома коры надпочечников;
- неоперабельная, метастазирующая карцинома надпочечника.

При двусторонней гиперплазии коры надпочечников (идиопатическом гиперальдостеронизме с подавляемой гиперпродукцией альдостерона и неопределенном гиперальдостеронизме с избирательно подавляемой продукцией альдостерона) хирургическое лечение рекомендуется не всеми специалистами. Это объясняется тем, что хирургическое лечение в этой ситуации оказывается полностью эффективным у 40% больных. В то же время у 60% больных операция может не привести к снижению АД. Таким образом, консервативное лечение двусторонней гиперплазии коры надпочечников может быть альтернативой хирургическому лечению.

Консервативное лечение включает калиевую диету, ограничение приема соли, прием спиронолактонов аналогично тому, как это изложено в разделе "Предоперационная подготовка". Однако следует учесть, что антагонисты альдостерона эффективны только во время их приема. Поэтому принимать спиронолактон необходимо пожизненно (до 400 мг ежедневно). Это может привести к развитию импотенции и гинекомастии у мужчин вследствие анти-

андрогенного эффекта (подавление продукции тестостерона по принципу конкурентного антагонизма).

Альдостеронпродуцирующая глюкокортикоидподавляемая форма гиперальдостеронизма не требует оперативного вмешательства и лечится дексаметазоном. Препарат назначается в дозе 0.75-1 мг в день, что приводит к стойкой нормализации АД, обмена калия и секреции альдостерона.

4. Диспансеризация

Больные с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, нетрудоспособны, являются инвалидами II группы. После операции больные остаются нетрудоспособными в течение 6-12 месяцев. В течение этого срока больные находятся на диспансерном учете, наблюдаются врачом-эндокринологом 1 раз в месяц. Анализ крови на содержание калия, натрия следует проводить 1 раз в месяц. АД контролируется постоянно.

При полном выздоровлении больной приступает к работе через 12 месяцев.

При сохранении после операции симптоматики гиперальдостеронизма больные ограниченно трудоспособны (III группа инвалидности) или нетрудоспособны (II группа инвалидности) в зависимости от выраженности симптоматики.

Лечение феохромоцитомы

Феохромоцитома (хромаффинома) — доброкачественная или злокачественная опухоль, исходящая из продуцирующей катехоламины хромаффинной ткани мозгового слоя надпочечников, симпатических ганглиев или параганглиев.

Феохромоцитома может быть надпочечниковой (90% случаев) и внемозгочечниковой (симпатическая цепочка ганглиев, поясничный аортальный параганглий в месте бифуркации аорты, стенка мочевого пузыря) локализации.

Феохромоцитомы внемозгочечниковой локализации чаще встречаются в детском возрасте. Феохромоцитомы бывают доброкачественные и злокачественные, но метастазы наблюдаются редко.

Феохромоцитома надпочечниковой локализации секретирует адреналин и норадреналин, феохромоцитома внемозгочечниковой локализации — только норадреналин.

Гиперпродукция катехоламинов обуславливает основные клинические проявления феохромоцитомы: артериальную гипертензию (пароксизмальную, в виде гипертонических кризов, или постоянную), гиперметаболизм (похудание, потливость, диарея, тахикардия), гипергликемию (в виде явного сахарного диабета или нарушенной толерантности к глюкозе). Уровень катехоламинов в крови, а также экскреция катехоламинов и их метаболиты с мочой при феохромоцитоме значительно увеличены, особенно во время криза. Содержание катехоламинов в плазме крови составляет 100-500 нг/л, при феохромоцитоме их уровень повышается до 800-1000 нг/л, а во время криза — в 20-30 раз. В норме за сутки выделяется с мочой до 100 мкг катехоламинов, причем на адреналин приходится 15-17 мкг, на норадреналин — 65-68 мкг. Во время феохромоцитомового криза экскреция катехоламинов превышает 200 мкг за сутки.

Для топической диагностики феохромоцитомы наибольшее распространение получили методы компьютерной томографии, эхографии и гамма-топографии с помощью метилбензилгуанидина. Это вещество оказалось тропным к хромаффинной ткани, что позволяет выявлять на изотопной сканограмме опухоль как надпочечниковой, так и внемозгочечниковой локализации, а также отдаленные метастазы.

Лечение феохромоцитомы производится хирургическим путем и заключается в удалении опухоли вместе с остатками ткани надпочечников. При двустороннем поражении надпочечников производится двусторонняя адреналэктомия с последующей заместительной терапией глюко- и минералокортикоидами так же, как при хронической недостаточности коры надпочечников. При злокачественном характере феохромоцитомы устраняется не только

сама опухоль, но и забрюшинная клетчатка соответствующей стороны в связи с возможным метастазированием в регионарные лимфатические узлы.

Целесообразно устранение первичного опухолевого очага или частичное удаление опухоли даже при наличии отдаленных метастазов, потому что феохромоцитомы являются медленно растущей опухолью и при меньшей массе опухоли лучше проявляется терапевтический эффект адренолитиков.

В предоперационном периоде во время предоперационной подготовки необходимо обеспечить больному психоэмоциональный покой, исключить переохлаждение и перегревание тела, а также купировать адреноловый криз (см. далее).

При отсутствии криза для уменьшения отрицательного влияния избытка катехоламинов целесообразно лечение α -адренолитиками (под контролем АД) — *фентоламином* по 0.025-0.05 г 3 раза в день после еды, *пирроксаном* по 0.015-0.03 г 3 раза в день, *бутироксаном* по 0.01-0.02 г 3 раза в день.

При наличии стабильной (не кризовой) артериальной гипертензии рекомендуется прием *празозина* — постсинаптического α_1 -адреноблокатора. Празозин выпускается в таблетках по 0.001 и 0.005 г, прием начинают с дозы 0.5-1 мг 3 раза в день, в дальнейшем в зависимости от уровня АД можно повысить суточную дозу до 6-15 мг.

Радикально проведенное оперативное вмешательство приводит к выздоровлению большинства больных. Рецидив заболевания наблюдается у 12.5% больных (К. Н. Казеев, А. В. Антонов, 1991), главным образом у лиц, оперированных по поводу множественной эктопированной опухоли, а также при феохромоцитоме, превышающей 10 см в диаметре, при семейной форме заболевания.

Больные должны находиться на диспансерном учете, наблюдаться эндокринологом в течение 5 лет после операции и обязательно проходить ежегодно *провокационную пробу с гистамином* для выявления рецидива заболевания. Больному, находящемуся в горизонтальном положении, измеряют АД, затем внутривенно вводят 0.2 мл 0.1% раствора гистамина в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида и измеряют АД каждую минуту в течение 15 мин. Повышение АД на 60 и 40 мм рт. ст. по сравнению с исходным в течение первых 4 мин указывает на наличие феохромоцитомы. Проба проводится при исходно нормальном давлении. Одновременно определяется экскреция катехоламинов до и в течение 3 ч после введения гистамина. При наличии феохромоцитомы экскреция катехоламинов и ванилилминдальной кислоты резко возрастает. В 3-часовой моче нормальное содержание норадреналина составляет 10-60 нг/мин, адреналина — 2-20 нг/мин, ванилилминдальной кислоты — 3-23 мкг/мин.

Лечение феохромоцитомового криза

Феохромоцитомовый (адреноловый) криз — резкое обострение симптоматики феохромоцитомы, обусловленное массивным и быстрым выделением опухолью катехоламинов и поступлением их в кровь.

Лечение феохромоцитомового криза производится следующим образом.

1. Немедленно поднимают головной конец кровати, чтобы вызвать ортостатическое снижение уровня АД.

2. Внутривенно вводят α -адреноблокаторы, чаще всего *фентоламин* (реджитин) или *тропафен*. Оба препарата блокируют как постсинаптические α_1 -, так и пресинаптические α_2 -адренорецепторы. Таким образом, они устраняют влияние избытка катехоламинов и снижают АД.

Фентоламин вводят внутривенно в дозе 2-4 мг в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида каждые 5 мин до купирования криза и снижения АД. Зарубежные фирмы выпускают фентоламин в ампулах для инъекций под названием фентоламина метансульфонат.

Вместо фентоламина можно вводить внутривенно 1-2 мл 2% раствора тропифена в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида каждые 5 мин до купирования криза.

При снижении и стабилизации АД α -адреноблокаторы продолжают вводить внутримышечно в прежней дозе каждые 2 или 4 ч в течение суток. Затем переходят на прием фентоламина внутрь по 25-50 мг (1-2 таблетки) каждые 3-6 ч и не отменяют его до операции. Для перорального приема можно вместо фентоламина использовать α -адреноблокатор *пирроксан* в таблетках по 15 мг по 1-2 таблетки 3-4 раза в день или *празозин* (минипресс, адверзутен) в таблетках по 1 или 5 мг в суточной дозе от 6 до 15 мг в зависимости от уровня АД. Празозин является избирательным блокатором постсинаптических α_1 -адреноблокаторов, активно снижающим АД. Достоинством празозина является то, что он не вызывает тахикардии.

3. В ряде случаев при лечении феохромоцитомового криза применяют β -адреноблокаторы. Показаниями к их назначению являются выраженная тахикардия, аритмия. Внутривенно вводят 1-2 мл 0.1% раствора *анаприлина* (обзидан) в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 5-10 мин. При необходимости введение можно повторять под контролем АД. Суммарная доза не должна превышать 5-10 мг. В дальнейшем переходят на прием препарата внутрь по 20-40 мг 3-4 раза в день.

β -Адреноблокаторы уменьшают влияние катехоламинов на сердечно-сосудистую систему и организм в целом, уменьшают тахикардию, купируют аритмию, снижают АД.

Следует помнить, что β -адреноблокаторы можно применять только после предварительного введения α -адреноблокаторов, в противном случае АД повысится еще больше (блокада β -адренорецепторов повышает активность α -адренорецепторов).

Применение β -адреноблокаторов, особенно внутривенное их введение, должно осуществляться под тщательным электрокардиографическим контролем.

4. Если изложенные мероприятия не купируют феохромоцитомовый криз в течение 2-3 ч, необходимо проводить экстренное хирургическое лечение — удаление феохромоцитомы, потому что в этой ситуации криз усугубляется “катехоламиновым шоком”, состоянием “неуправляемой гемодинамики”, что может вызвать смерть больного.

Развитие “катехоламинового шока” обусловлено внезапным изменением чувствительности адренорецепторов и нарушением механизма инактивации и метаболизма катехоламинов.

Состояние “неуправляемой гемодинамики” характеризуется быстрой и частой сменой гипертензивных и гипотензивных кризов, плохо поддающихся лечению. Далее возможно развитие тяжелой артериальной гипотензии, не поддающейся лечению преднизолоном, вазопрессорными аминами, полиглюкином, противошоковыми средствами.

Следовательно, очень важно вовремя провести оперативное лечение, не доводя больного до состояния “катехоламинового шока” и “неуправляемой гемодинамики”.

После удаления опухоли производится коррекция гиповолемии внутривенным капельным введением плазмозаменяющих растворов в количестве 1.5-2 л в сутки.

Лечение климактерического синдрома у женщин

Климакс (климактерий, климактерический период) — это возрастная инволюционная перестройка гипоталамических центров, приводящая к нарушению циклической и количественной продукции гонадотропных гормонов, к нарушению созревания фолликулов, циклической и количественной продукции гормонов яичников, прекращению овуляции и репродуктивной способности женщин (В. Г. Баранов, 1977).

Климакс наступает в возрасте 45-50 лет и может длиться до 10 лет (обычно в возрасте от 45 до 55 лет с возможными индивидуальными отклонениями).

Лечебная программа при климактерическом неврозе.

1. Рациональный режим труда и отдыха.
2. Рациональное питание.
3. Рациональная психотерапия, аутотренинг.
4. Лечение седативными средствами, транквилизаторами, нейролептиками, антидепрессантами.
5. Физиотерапевтическое лечение и лечебная физкультура.
6. Лечение β -адреноблокаторами.
7. Метаболическая терапия.
8. Гормональная терапия.
9. Лечение остеопороза.
10. Санаторно-курортное лечение.

1. Рациональный режим труда и отдыха

Учитывая выраженные нейропсихические нарушения у больных климактерическим синдромом, следует предусмотреть благоприятные условия труда. Необходимо создать на работе оптимальный психологический климат, устранить отрицательные психоэмоциональные ситуации, нецелесообразна работа в ночную смену. Для больных с выраженным климактерическим синдромом особенно актуальным является положение о том, что работа должна вызывать положительные, приятные эмоции. Отдых больных должен быть по-настоящему полноценным, посвящен любимым и приятным занятиям и увлечениям (поход в театр, чтение любимых книг, туризм, прогулки в парке, интересные экскурсии, спортивные игры и т.д.).

В семье к женщинам, страдающим климактерическим неврозом, следует относиться с большим вниманием, заботой и уважением, ограждать их от излишних волнений и отрицательных психоэмоциональных ситуаций. Очень важно обеспечить полноценный сон.

2. Рациональное питание

В климактерическом периоде часто развиваются ожирение и атеросклероз. Больным следует рекомендовать гипокалорийную диету в 2000 ккал с ограничением легкоусваивающихся углеводов (сахара, варенья, меда, кондитерских изделий, мороженого, конфет, манной и рисовой каши и др.). Такая диета особенно необходима при нарушениях липидного обмена (повышение содержания триглицеридов в крови, их транспортной формы — пре-β-липопротеинов). В этом случае необходимо также ограничить прием продуктов, богатых холестерином, животные жиры (сало, жирное мясо, сметана, сливочное масло) заменяют растительным маслом (подсолнечным, кукурузным и др.). Благодаря содержанию в растительных маслах ненасыщенных жирных кислот повышается катаболизм холестерина. Рацион больных должен содержать около 30 г растительной клетчатки, обладающей гиполипидемическим и послабляющим действием. Клетчатка содержится в овощах и фруктах. Особенно богаты клетчаткой отруби, которые рекомендуются добавлять в различные блюда (по 20-30 г в сутки).

Необходимо употреблять продукты, содержащие полноценные белки (рыбу, нежирные сорта мяса, творог, кисломолочные продукты), особенно это важно женщинам, у которых имеются явления остеопороза. Следует соблюдать режим питания, принимать пищу небольшими порциями 3-4 раза в день. Целесообразно 1-2 раза в неделю проводить разгрузочные дни (кефирный — 1.5-2 л кефира в сутки; яблочный — 1-1.5 кг яблок в день и др.). Полезно однодневное лечебное голодание (2-4 раза в месяц) при хорошей переносимости голода.

Подробнее о лечебном питании при нарушениях липидного обмена см. в гл. "Лечение атеросклероза"

3. Рациональная психотерапия, аутотренинг

Вступая в климактерический период, женщины обычно находятся еще в расцвете творческих сил, обладают большим опытом производственной деятельности, выполняют большую работу в семье. Однако тягостные ощущения, сопровождающие патологический климакс, значительно ухудшают общее состояние, приводят к моральной подавленности и преждевременному снижению трудоспособности. Поэтому рациональная психотерапия и ауто-

тренинг играют большую положительную роль. Они помогают смягчить неприятные субъективные проявления климактерического синдрома, нормализовать АД на начальных стадиях артериальной гипертензии, устранить кардиалгию, цефалгию. Рациональная психотерапия приводит к оптимистическому отношению к переходному периоду в жизни женщины. В ходе бесед с больными разъясняется преходящий характер субъективных проявлений, указывается, что они не представляют опасности для жизни, не приводят к потере трудоспособности. Методика аутотренинга изложена в современных руководствах по психотерапии.

4. Лечение седативными средствами, транквилизаторами, нейролептиками, антидепрессантами

Седативные средства позволяют устранить вегетативно-сосудистые нарушения и могут быть весьма эффективными при нетяжелых формах климактерического невроза и кардиалгиях. Рекомендуются настой корня валерианы или травы пустырника (10 г на 200 мл воды) по 2 столовые ложки 4-6 раз в день, таблетки с экстрактом валерианы (6-8 таблеток в день), микстура Кватера (состав: настой корня валерианы из 10 г и листьев мяты из 4 г на 200 мл воды; натрия бромид — 3 г; магния сульфат — 0.8 г; амидопирин — 0.6 г; кофеин — 0.4 г) по 1-2 столовые ложки 4 раза в день. Настои валерианы, травы пустырника оказывают нормализующее влияние на функцию гипоталамуса.

Благоприятно воздействуют на вегетативную нервную систему и снижают эмоциональную возбудимость беллоид, беллатаминал, белласпон, содержащие алкалоиды спорыньи.

Беллоид (состав: эрготоксин — 0.3 мг; сумма алкалоидов белладонны — 0.1 мг; кислота бутилэтилбарбитуровая — 0.03 г), *беллатаминал* (состав: фенobarбитал — 0.02 г; эрготамин — 0.0003 г; сумма алкалоидов белладонны — 0.0001 г) или *белласпон* (аналогичен беллатаминалу) назначаются по 1-2 драже 3-4 раза в день в течение 20-30 дней.

В более выраженных случаях и при отсутствии эффекта от вышеуказанных средств применяются транквилизаторы. Можно рекомендовать *хлорзепид* (элениум) в таблетках по 0.005 г, *сибазон* (седуксен, реланиум, диазепам) в таблетках по 0.0005 г, *мезапам* (рудотель) в таблетках по 0.01 г, *мепробамат* (андаксин) в таблетках по 0.2 г, *мебикар* в таблетках по 0.3 г, *триоксазин* в таблетках по 0.3 г, *грандаксин* в таблетках по 0.05 г.

Лечение этими препаратами начинают с малых доз (1/2 таблетки 2-3 раза в день) и затем постепенно доводят до суточной дозы 3-4 таблетки. Продолжительность курса лечения составляет 1-2 месяца с постепенным снижением дозы с последующим перерывом или полной отменой препаратов. Следует учесть, что меби-

кар, грандаксин, триоксазин не обладают снотворным и нейролептическим эффектами, хорошо переносятся, практически не влияют на работоспособность больных.

При выраженной симптоматике климактерического синдрома применяют *нейролептики*. Они обладают успокаивающим действием, уменьшают психомоторное возбуждение, подавляют чувство страха. Наиболее часто применяются следующие препараты: *аминазин* в таблетках по 0.025 г, *пропазин* в таблетках по 0.025 г, *этаперазин* в таблетках по 0.004 г, *френолон* в таблетках по 0.005 г. Лечение начинают с минимальной дозы $1/2$ таблетки 2-3 раза в день в течение 2-4 недель до получения эффекта, затем дозу постепенно снижают, поддерживающие дозы препаратов применяют в течение 2-3 недель, иногда дольше. При артериальной гипертензии назначается нейролептик *резерпин*, лечение начинают с дозы 0.1 мг 3 раза в день, через 5-6 дней при отсутствии эффекта дозу повышают до 0.25 мг 3 раза в день. Резерпин является симпатолитиком периферического и центрального действия и показан при повышении тонуса симпатической нервной системы (тахикардия, лабильная гипертензия, гипертермия), а также в комплексной терапии гипоталамических кризов. Следует помнить о побочных действиях резерпина: брадикардии, заложенности носа, повышении желудочной секреции, обострении язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, бронхоспазме, депрессии, снижении либидо.

В случае депрессии при климактерическом синдроме назначаются антидепрессанты *амитриптилин* или *азафен* в таблетках по 0.025 г. Вначале назначают небольшие дозы — $1/4$ - $1/2$ таблетки 1-3 раза в день, через 4-6 дней при отсутствии эффекта дозы повышают до 1 таблетки 2-3 раза в день. Лечение продолжается около 3-4 недель с постепенным снижением дозы.

5. Физиотерапевтическое лечение и лечебная физкультура

Физиотерапевтическое лечение оказывает нормализующее влияние на ЦНС, в частности, на ствол мозга. Целесообразно проведение водных процедур (обливание, обмывание, дождевой душ, ванны шалфейные, хвойные, контрастные, валериановые, радоновые, минеральные).

Рекомендуются также анодическая гальванизация головы, шейно-лицевая ионогальванизация с сернокислой магнезией или бромом (она заключается в гальванизации кожи боковых поверхностей шеи и лица с находящимися в данной зоне нервами, верхним шейным симпатическим узлом, пучковидным узлом блуждающего нерва, языкоглоточным и тремя ветвями тройничного нерва), трансназальный электрофорез с седуксеном (реланиумом). Высокоэффективна электроанальгезия, особенно в комбинации с

бисекурином ($1/2$ таблетки в день), она способствует купированию кардиалгий, нормализации АД, уменьшению вегетососудистых нарушений. У многих больных с успехом применяется иглорефлексотерапия, а также аэроионотерапия отрицательно заряженными ионами.

В комплекс терапевтических мероприятий больным с климактерическим неврозом необходимо включать также лечебную физкультуру, которая улучшает кровообращение, микроциркуляцию, способствует нормализации функции ЦНС, положительно влияет на липидный обмен. Обязательными являются занятия утренней гимнастикой (в течение 15-20 мин), лечебной гимнастикой 2-3 раза в неделю, целесообразны посещения бассейна, спортивные игры в зависимости от интересов больной, ее физической тренированности и возможностей.

Весьма эффективен также общеоздоровительный массаж, в ряде случаев полезен точечный массаж (для купирования кардиалгий, головных болей, нормализации АД).

6. Лечение β -адреноблокаторами

β -Адреноблокаторы являются в определенной мере средствами патогенетического лечения климактерического невроза, так как они оказывают нормализующее влияние на гипоталамические центры, уменьшают частоту приливов, снижают АД, купируют кардиалгии, аритмии.

Рекомендуются *анаприлин* (инферал, обзидан) по 0.01-0.04 г 3-4 раза в день, *тразикор* по 0.02-0.04 г 3 раза в день, *вискен* по 0.005 г 3 раза в день, *коргард* по 0.04-0.08 г 1 раз в день и др. Лечение проводится в течение 3-4 недель с постепенным снижением доз. Обязательно следует учитывать возможные побочные действия β -адреноблокаторов: брадикардию, артериальную гипотензию, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемию (при длительном лечении), ухудшение бронхиальной проходимости (некардиоселективные β -адреноблокаторы), замедление атриовентрикулярной проводимости.

7. Метаболическая терапия

Метаболическая терапия и поливитаминотерапия оказывают антидистрофическое действие, улучшают метаболизм в миокарде и головном мозге, способствуют образованию в них энергии. С этой целью рекомендуются кокарбоксилаза (кофермент витамина B_1), пиридоксальфосфат (кофермент витамина B_6), натрия аденозинтрифосфат, фосфаден, рибоксин, эссенциале, сбалансированные поливитаминные комплексы (ундевит, декамеvit, дуовит, олиговит, фортевит, квадевит и др.). Для нормализации перекисного окисления липидов, которое при климактерическом синдроме

имеет тенденцию к повышению, назначается антиоксидант витамин Е по 1 капсуле 3 раза в день в течение 35-40 дней. Витамин Е также подавляет фолликулостимулирующую и усиливает лютеинизирующую функции гипофиза.

Целесообразно также лечение аэвитом (препаратом, содержащим витамины А и Е), так как витамин А уменьшает чувствительность гормонозависимых органов к эстрогенам, улучшает трофику гениталий, витамин Е обладает антиоксидантным действием. Курсы витаминотерапии при благоприятном эффекте проводят 4-5 раз в год.

8. Гормональная терапия

Больные с легкой формой климактерического невроза лечатся вышеизложенными методами. Эти методы эффективны также у большинства больных с климактерическим неврозом средней степени тяжести.

Лечение климактерического невроза гормональными средствами является патогенетически обоснованным, однако оно должно проводиться по показаниям, а также после тщательного гинекологического обследования и выяснения характера нарушений гормональной функции яичников.

Основными показаниями к назначению гормональной терапии при климактерическом неврозе являются:

- тяжелое течение климактерического синдрома с выраженными нейровегетативными и психоневротическими реакциями, гипоталамическими кризами, частыми изнуряющими приливами;
- развитие остеопороза.

При нарушении менструальной функции, возникшем на фоне гиперэстрогемии, назначению гормональных средств должно предшествовать выскабливание эндометрия, которое является как диагностическим, так и лечебным.

Более молодым больным для устранения гиперэстрогемии при отсутствии противопоказаний к восстановлению менструальной функции проводят лечение *гестагенами* (прогестинами) — препаратами желтого тела или их аналогами. Наиболее часто применяют норколут и прогестерон.

Норколут (норэтистерон, этинилноргестостерон) — хорошо всасывающийся пероральный гестаген, выпускается в таблетках по 0.005 г, назначается с 18-20-го дня после выскабливания эндометрия по 1 таблетке в течение 8 дней. Обычно через 2 дня после прекращения приема норколута наступает менструация.

Прогестерон — назначается внутримышечно по 1 мл 1% раствора ежедневно в те же сроки, что и норколут.

Можно назначать *оксипрогестерона капронат* — синтетический аналог прогестерона, обладающий более продолжительным действием. Препарат вводится внутримышечно по 1 мл 12.5% раствора на 16-18-й день создаваемого цикла.

После 4-8 месяцев лечения гестагенами менструация восстанавливается (иногда на 6-8 месяцев) и в этот период климактерические симптомы исчезают. Показаниями для повторного лечения гестагенами являются задержка менструации, пролонгированный положительный “феномен зрачка”, высокий кариопикнотический индекс (более 40-50%).

Е. М. Вихляева рекомендует в соответствии с уровнем эстрогенных влияний в начальных стадиях климактерия при относительном преобладании эстрогенов назначать комбинированные эстроген-гестагенные препараты — *инфекундин*, *бисекурин*, *ригевидон*, *ноновлон* в дозах $1/4$ - $1/6$ таблетки в следующих вариантах: с 5-го дня менструальноподобного спонтанного или вызванного кровотечения по 21-дневной схеме с перерывом 7 дней; в течение 10 дней во второй половине цикла или непрерывно в малых дозах.

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты эффективны при климактерической кардиопатии. Подбор доз бисекурина в этом случае проводится в зависимости от уровня эстрогенных влияний (Н. Е. Кретьова): при сохраненном цикле — по 1 таблетке ежедневно, при нарушении цикла на фоне гипоестрогемии — по $1/2$ таблетки в день, при гиперэстрогемии — по $1/4$ таблетки в течение 21 дня. Эффект наступает после 3 курсов лечения по 21 дню с перерывами на 1-2 месяца. Некоторым больным приходится проводить лечение длительно в течение 10-14 месяцев курсами в 21 день в дозе $1/6$ - $1/8$ таблетки бисекурина.

К комбинированным эстроген-гестагеновым препаратам относится также *дивина* (производится в Финляндии). Он выпускается в виде таблеток двух цветов: белая таблетка содержит 2 мг эстрадиола валерата, голубая таблетка — 2 мг эстрадиола валерата и 10 мг медроксипрогестерона ацетата. Применение комбинированных препаратов имитирует цикл гормональной активности, свойственный нормальному менструальному циклу: первичная эстрогенная стимуляция эндометрия, за которой следует прогестин-эстрогенное воздействие, приводит к возникновению менструальноподобного кровотечения в пределах одной недели после последнего приема препарата.

Дивина применяется для купирования явлений климактерического синдрома. Кроме того, дивина оказывает нормализующее влияние на липидный обмен.

Методика лечения дивина: в течение первых 11 дней принимают по 1 белой таблетке (содержащую только эстроген) 1 раз в день, а затем в течение 10 дней по 1 голубой таблетке (комбинация эстрогена и гестагена) 1 раз в день. Затем следует 7-дневный перерыв.

Прием таблеток можно начинать в любое время, если прекратился нормальный менструальный цикл или если он нерегулярен, а также на 5-й день после начала менструации. Таблетки рекомендуется принимать вечером. Если кровотечение началось во время приема голубых таблеток, прием препарата должен быть прекращен.

Редко могут наблюдаться побочные явления: нарушение регулярности кровотечений, нагрубание молочных желез, головные боли.

Противопоказаниями к лечению дивина являются тромбофлебиты глубоких вен голени, тромбоэмболические нарушения, опухоли гипофиза, рак молочной железы, рак матки, нарушение функции печени.

Эффективным является также *гинодеон-депо*, содержащий в 1 мл 200 мг производных прогестина и 4 мг эстрогенового компонента. 1 мл препарата вводят 1 раз в месяц в течение 3-6 месяцев. В последние годы применяется также *ливиал* (тиболон, "Organon NV"). Препарат одновременно проявляет слабую эстрогенную, андрогенную и прогестагенную активность. Назначается в суточной дозе 2.5 мг в течение нескольких месяцев и даже 2-5 лет. Активно снижает уровень фоллитропина в крови, хорошо переносится, не вызывает пролиферации эндометрия, значительно уменьшает симптоматику климактерического невроза.

Glatter (1992) рекомендует циклическую схему приема эстрогена и прогестина начинать возможно раньше после наступления менопаузы, чтобы замедлить развитие остеопороза. *Этинилэстрадиол* назначается в дозе 20 мкг внутрь 1 раз в сутки с 1-го по 25-й день каждого месяца. С 12-го по 25-й день назначается внутрь *медроксипрогестерон* по 5-10 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения должна быть не менее 10 лет во избежание выраженного остеопороза.

Разработана также методика трансдермального применения эстрогенов в виде пластырей, при этом исключается их прохождение через печень и эффективной может оказаться доза в 3 раза меньшая, чем при приеме внутрь.

Противопоказаниями к назначению эстрогенов являются: рак молочной железы, рак матки в анамнезе, повторные тромбоэмболии, острые заболевания печени и влагалищные кровотечения неизвестной этиологии, фиброзно-кистозная мастопатия, эндометриоз, миома матки.

При лечении больных старше 50 лет не следует стремиться к восстановлению менструальной функции. Основной целью в этой ситуации является избавление пациентки от патологических симптомов климактерического периода. Поэтому при отсутствии эффекта от немедикаментозных методов лечения назначается комбинированная терапия эстрогенами и андрогенами. Методика лечения по Е. М. Вихляевой: в одном шприце вводят внутримышечно 0.5 мл 0.1% раствора эстрадиола дипропионата (0.5 мг) и 2.5 мл

1% раствора тестостерона пропионата (25 мг). Инъекции производятся 1 раз в 5-7 дней в течение 5-7 недель до исчезновения климактерических симптомов, а затем 1 раз в месяц в течение 4-6 месяцев при нетяжелых и в течение 1 года — при тяжелых формах климактерического невроза. Противопоказаниями к комбинированной терапии являются миома матки и злокачественные заболевания женских половых органов.

Комбинированная терапия эстрогенами и андрогенами устраняет выраженные нейровегетативные и психоневротические реакции, гипоталамические кризы, упорные артралгии, дизурии.

Можно проводить лечение комбинированным препаратом *амбосексом* (комбинация эстрогенов и андрогенов) внутримышечно по 1 мл 1 раз в месяц в течение 6-12 месяцев.

У некоторых больных с нетяжелым течением климактерического невроза можно получить положительный эффект от лечения *сигетином* — синтетическим препаратом, близким к синэстролю по действию на гипофиз (подавление гиперпродукции фолликулостимулирующего гормона), но лишенным эстрогенных свойств. Препарат обладает также седативным действием. Назначается сигестин по 0.025-0.05 г 2 раза в день или по 0.05-0.1 г 1 раз в 2 дня. Курс лечения — 3-4 недели.

В постменопаузальном периоде назначаются микродозы эстрогенов: 1 таблетку этинилэстрадиола (0.05 мг) растирают с 1 чайной ложкой сахара, делят на 8 частей и принимают по 1 порошку 2 раза в сутки в течение 1 месяца. Возможно применение эстроген-гестагенных препаратов (бисекурина, регевидона, овидона) по 1/8 таблетки в день в течение 25 дней. Гестагены применяют курсами в 10-20 дней по 1/4 таблетки норколута 1 раз в день.

При развитии атрофических изменений слизистой оболочки влагалища применяются интравагинально эстрогенсодержащие кремы и таблетки.

9. Лечение остеопороза

Больной назначается диета, богатая кальцием, содержащая молочные продукты (молоко, творог, сыр), а также препараты кальция. Суточное потребление кальция у женщин после менопаузы должно составлять 1500 мг.

Важнейшим мероприятием является заместительная терапия эстрогенами, она замедляет резорбцию костей вплоть до 70-летнего возраста. Женщинам старше 70 лет или имеющим противопоказания к приему эстрогенов назначаются следующие два лекарственных средства, каждый в сочетании с приемом 0.5-1 г кальция в сутки (Glatter, 1992).

Этидронат — повышает плотность позвонков и снижает риск переломов. Препарат принимается внутрь по 400 мг 1 раз в сутки в первые 2 недели каждого 3-месячного цикла с последующим перерывом на 2.5 месяца. Оптимальная продолжительность лече-

ния не установлена, однако за 3 года плотность позвонков возрастает на 3%. Прием кальция производится не одновременно с этидронатом, а несколько позже.

Кальцитонин (микальцик) — применяют подкожно по 50 МЕ через день в течение двух месяцев с последующим двухмесячным перерывом. Указанные циклы повторяют в течение 2-3 лет. Лечение кальцитонином стабилизирует или повышает плотность позвонков благодаря отложению в них кальция. Побочные эффекты: тошнота, приливы, аллергические реакции. Лечение следует проводить под контролем содержания кальция в крови в связи с тем, что кальцитонин может вызвать выраженную гипокальциемию.

Показан также прием фторсодержащих препаратов.

Подробно о лечении остеопороза см. в гл. "Лечение гиперпаратиреоза".

10. Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение весьма благоприятно влияет на больных климактерическим неврозом. При этом используются естественные (природные) факторы: климато-, аэро-, гидро-, гелиотерапия, а также физиотерапевтические методы лечения, аэроионотерапия, бальнеотерапия (см. выше). Санаторно-курортное лечение следует проводить в привычных для больных регионах, а также на Южном берегу Крыма в нежаркое время года.

Все больные с климактерическим неврозом подлежат диспансерному наблюдению у терапевта и гинеколога.

Лечение климактерического синдрома у мужчин

Мужской климакс — возрастные изменения функционального состояния половых желез у мужчин, что проявляется андрогенной недостаточностью, сердечно-сосудистым, психоневротическим и мочеполовым синдромами.

Лечебная программа при климаксе у мужчин аналогична лечебной программе при климаксе у женщин, за исключением пунктов 8 и 9. Лечение нарушений половой функции проводится дифференцированно в зависимости от преобладания нарушения эрекции или преждевременной эякуляции. Принципы лечения нарушений половой функции изложены в гл. "Лечение сахарного диабета".

При выраженной андрогенной недостаточности и резко выраженных проявлениях патологического климакса проводится лечение андрогенами — внутримышечно вводится 1 мл 1% раствора тестостерона пропионата ежедневно или через день в течение 2-3 недель. Для длительного лечения целесообразно использование андрогенов пролонгированного действия — внутримышечно вводится по 1 мл сустанона-250 или омнадрена 1 раз в месяц в течение 3-6 месяцев. Андрогены повышают реактивность спинальных центров эрекции, восстанавливают либидо, улучшают физическую и умственную работоспособность, уменьшают выраженность вегетативных дисфункций. Однако лечение андрогенами не должно быть непрерывным во избежание дальнейшей атрофии яичек.

Необходимо также своевременно проводить лечение хронического простатита и аденомы предстательной железы (проводится урологом).

В последние годы для лечения аденомы предстательной железы предложены новые лекарственные средства.

Пермиксон — липидно-стериновый экстракт из *Serenoa repens* — вееролистной пальмы. Препарат ингибирует метаболизм дигидротестостерона на уровне предстательной железы. Дигидротестостерон является главным фактором роста аденомы. Пермиксон блокирует 5- α -редуктазу, благодаря чему нарушается превращение тестостерона в дигидротестостерон, кроме того, пермиксон блокирует связывание дигидротестостерона с цитоплазматическими рецепторами предстательной железы. Эти свойства препарата проявляются исключительно на уровне предстательной железы, не приводят к сдвигам гормонального гомеостаза. Препарат не взаимодействует с гипоталамо-гипофизарной системой. Пермиксон обладает также противоотечным действием, влияя на сосудистую фазу воспаления и проницаемость капилляров.

Препарат назначается внутрь по 2 таблетки 2 раза в день во время еды в течение 30 дней. Переносимость препарата хорошая.

Проскар (финастерид) — обладает таким же механизмом действия, как и пермиксон.

Гипертрофия предстательной железы может уменьшиться после лечения препаратом *спимен*, он назначается 3 раза в день в течение 4-6 недель.

Лечение ожирения

Ожирение — избыточное накопление жира в организме, приводящее к увеличению массы тела более чем на 20% по сравнению со средними нормальными величинами (М. И. Балаболкин, 1991).

При определении степени ожирения получил распространение индекс Кетле — отношение массы тела (в кг) к росту (в м) в квадрате. Нормальное значение индекса Кетле составляет 20-24.9; при индексе 25-29.9 констатируется ожирение I ст.; при индексе 30-40 — ожирение II ст.; при индексе более 40 — ожирение III степени.

Лечебная программа при ожирении.

1. Этиологическое лечение (при вторичном ожирении).
2. Лечебное питание.
3. Фармакологическое лечение.
4. Режим физической активности и лечебная физкультура.
5. Физиотерапевтическое лечение, массаж.
6. Психотерапевтическое лечение.
7. Лечение осложнений.
8. Санаторно-курортное лечение.
9. Хирургическое лечение.

1. Этиологическое лечение

Прежде чем приступить к лечению ожирения, следует выяснить его происхождение. Этиологическое лечение возможно при так называемом вторичном ожирении: гипоталамо-гипофизарном, церебральном и эндокринном.

Лучевое или нейрохирургическое лечение по поводу опухоли головного мозга (в гипоталамо-гипофизарной области), тщательное лечение воспалительных процессов (арахноидитов, менинго-энцефалитов) и их отдаленных последствий с использованием натрия тиосульфата, проведение дегидратации головного мозга восстанавливают нормальное взаимодействие между гипоталамическими центрами аппетита и насыщения, нормализуют пищевое поведение больного, способствуют снижению массы тела.

Лечение эндокринных заболеваний (гипотиреоза, болезни и синдрома Иценко—Кушинга, гипогонадизма, климактерического синдрома), разумеется, будет способствовать быстрейшей нормализации и значительному уменьшению массы тела.

Однако наибольшее число больных страдает первичным ожирением. В этом случае этиологическое лечение практически невозможно.

В лечении первичного ожирения используются все направления вышеизложенной лечебной программы, исключая первое — этиологическое лечение. При лечении вторичного ожирения лечебная программа выполняется полностью. Целью лечения является максимально возможное улучшение и поддержание эмоционального и физического здоровья (В. М. Боголюбов, М. Н. Мокина, М. В. Лукашева, 1980). Основным принципом вышеизложенной комплексной программы лечения является выраженное преобладание расхода энергии над энергетической ценностью пищи, получаемой в течение суток.

2. Лечебное питание

Лечебное питание является важнейшим мероприятием в комплексной программе лечения ожирения.

Основными принципами лечебного питания при ожирении являются следующие:

- назначение редуцированной диеты № 8 с низкой энергетической ценностью; степень сокращения энергетической ценности рациона должна быть пропорциональна степени превышения массы тела. Вначале необходимо произвести определение величины идеальной массы больного с учетом его физической активности и характера работы, рассчитать энергетическую ценность рациона для идеальной массы тела и, наконец, энергетическую ценность диеты для данного больного (методики расчета приведены в гл. "Лечение сахарного диабета"). При выраженном ожирении энергетическая ценность пищевого рациона должна быть меньше нормальной потребности на 30-40%;
- ограничение употребления углеводов, особенно легко усваивающихся, являющихся основным поставщиком энергии и легко превращающихся в организме в жир. Ограничение употребления углеводов необходимо еще и потому, что углеводистая пища подавляет продукцию в мозговых структурах серотонина, который препятствует увеличению массы тела;
- ограничение количества жиров; количество энергии, которое может быть обеспечено жирами, не должно превышать 30% общей энергетической ценности диеты. При этом следует учесть, что 50% общего количества жира должны составлять растительные жиры, так как они активируют процессы липолиза;

- создание чувства сытости путем назначения малокалорийной, но значительной по объему пищи (сырые овощи, фрукты, блюда с добавлением метилцеллюлозы и др.);
- многократное (до 5-6 раз в сутки) питание малыми порциями, что устраняет чувство голода, и исключение продуктов, возбуждающих аппетит (острые закуски, пряности и др.);
- ограничение соли (до 5 г) в пище и ограничение жидкости (до 1-1.5 л);
- обязательное ежедневное употребление грубоволокнистой клетчатки;
- использование так называемых зигзагов в питании (контрастные, разгрузочные дни).

Перечень рекомендуемых продуктов и блюд в составе диеты № 8.

Хлеб и хлебобулочные изделия: хлеб черный, преимущественно с отрубями, 100-150 г в день. Если масса тела уменьшается медленно, количество хлеба следует уменьшить, так как хлеб богат углеводами. Полезен белковый хлеб, так как он содержит в 2 раза меньше углеводов по сравнению с обычным хлебом.

Супы: преимущественно овощные; 2-3 раза в неделю разрешаются супы на мясном, рыбном бульоне (не более 1/2 тарелки).

Блюда из мяса и птицы: нежирные сорта мяса (тощая говядина, 1-2 раза в 10 дней нежирная баранина, кролик, постная свинина), нежирная птица, диетические сосиски. Мясо и птица употребляются в отварном, иногда в заливном виде — до 100-150 г в день.

Блюда из рыбы: нежирные сорта рыбы (судак, треска, щука, сазан, навага) преимущественно в отварном, заливном виде; рыбу можно заменить мясом в соотношении 1.5:1.

В суточном рационе должно быть не менее 400-500 г содержащих белок продуктов (мясо, рыба, творог). Следует также употреблять продукты моря (мидии, кальмары и др.).

Блюда и гарниры из овощей и лиственной зелени: капуста, салат, редис, огурцы, кабачки, помидоры. Блюда из картофеля ограничивают.

Блюда и гарниры из круп, бобовых и макаронных изделий: не рекомендуются или употребляются лишь изредка за счет уменьшения количества хлеба.

Блюда из яиц: 1 яйцо всмятку 1 раз в 1-2 дня.

Молоко и молочные продукты и блюда из них: молоко, простокваша, кефир, сметана (1-2 столовые ложки в блюда), неострый сыр, творог обезжиренный 100-200 г в день в натуральном виде или в виде сырников, пудингов, творожников.

Фрукты, ягоды: кислые и кисло-сладкие сорта фруктов и ягод (яблоки, лимоны, апельсины, красная смородина, клюква, крыжовник) до 200 г в день в сыром виде и в виде компотов без сахара.

Закуски: салаты, винегреты, заливная нежирная рыба, нежирная ветчина, докторская колбаса.

Напитки: чай, чай с молоком, некрепкий кофе, томатный сок, фруктово-ягодный сок из кислых сортов фруктов и ягод. Общее количество жидкости (вместе с супом, молоком, простоквашей, компотами, напитками) составляет 4-5 стаканов в сутки.

Жиры: сливочное и растительное масло 40 г в день (для приготовления пищи).

Соль: блюда готовятся без соли, выдается 5 г соли на день для добавления в блюда.

Запрещаются: конфеты, шоколад, кондитерские изделия, сдоба, мороженое, жирное мясо, алкоголь, острые, пряные, копченые блюда, перец. Вместо сахара целесообразно применять сахарозаменители (см. гл. "Лечение сахарного диабета").

В. А. Оленева (1992) приводит три варианта редуцированных диет для больных ожирением (табл. 36).

Табл. 36. Редуцированные по энергетической ценности диеты для больных ожирением

Варианты диеты № 8	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал
8б (максимальная редукция)	40-50	30-40	50-70	830-840
8а (умеренная редукция)	70-80	60-70	70-80	1100-1270
8 (основная диета)	100-110	80-90	120-150	1600-1850

Наиболее правильной методикой диетотерапии ожирения считается постепенное снижение калорийности в рационе больного.

Если необходимая энергетическая потребность больного в зависимости от массы его тела и степени физической активности соответствует энергетической ценности основной диеты № 8, то следует начать лечение с нее.

Примерное меню диеты № 8 (1635 ккал) (В. А. Оленева, 1992).

Первый завтрак

Творог кальцинированный — 100 г

Морковь тушеная — 200 г

Кофе с молоком без сахара — 200 г

Второй завтрак

Салат из свежей капусты без соли со сметаной — 170 г

Обед

Щи вегетарианские (1/2 порции) — 200 г

Мясо отварное — 90 г

Горошек зеленый без масла — 50 г

Яблоки свежие — 100 г

Полдник

Творог кальцинированный — 100 г

Отвар шиповника — 180 г

Ужин

Рыба отварная (судак) — 100 г

Рагу из овощей (1/2 порции) — 125 г

На ночь

Кефир — 180 г

На весь день

Хлеб ржаной — 150 г

Содержание в диете белков — 84 г, жиров — 76.5 г, углеводов — 153.3 г.

Если энергетическая ценность рациона пациента превышает энергетические потребности, следует применить умеренно редуцированную диету № 8а.

Примерное меню диеты № 8а для больных ожирением (1200 ккал).

Первый завтрак

Мясо отварное — 90 г

Салат овощной на растительном масле — 150 г

Кофе с молоком без сахара — 200 г

Второй завтрак

Яблоки свежие — 100 г

Обед

Борщ вегетарианский (1/2 порции) — 250 г

Рыба отварная — 100 г

Капуста, тушеная на растительном масле — 150 г

Полдник

Молоко (1 стакан) — 180 г

Ужин

Рулет мясной, фаршированный омлетом, запеченный — 90 г

На ночь

Кефир (1 стакан) — 180 г

Содержание в диете белков — 68.8 г, жиров — 64 г, углеводов — 86.4 г.

Если больной удовлетворительно переносит эту диету, то она назначается до тех пор, пока продолжается уменьшение массы тела. Если уменьшение массы тела прекращается, больного переводят на более строгий вариант диеты № 8б.

Примерное однодневное меню диеты № 8б (839 ккал) (В. А. Оленева, 1992).

Первый завтрак

Салат овощной на растительном масле — 150 г

Кофе черный без сахара — 100 г

Второй завтрак

Яблоки свежие — 100 г

Обед

Щи вегетарианские (1/2 порции) — 250 г

Курица отварная — 100 г

Полдник

Отвар шиповника (1 стакан) — 180 г

Ужин

Рагу из овощей (1/2 порции) — 125 г

На ночь

Кефир (1 стакан) — 180 г

Содержание в диете белков — 53.8 г, жиров — 40.9 г, углеводов — 60.8 г.

Эта диета назначается на короткий промежуток времени (не более 2-3 недель) и только в условиях стационара, так как в ней значительно снижено количество белка.

Уменьшение энергетической ценности до величин ниже 630-700 ккал нежелательна, так как это будет вызывать развитие кетоацидоза, гипонатриемии, гипокалиемии, гиперурикемии.

Целесообразна также методика лечения ожирения, предлагаемая В. Г. Барановым (1977). По его мнению, если масса тела

повышена умеренно и избыток фактической массы не превышает 50% по сравнению с идеальной, можно применить сравнительно нестрогий диетический режим. Необходимо в два раза уменьшить прием продуктов, богатых углеводами (сахар, сахаристые продукты, черный и белый хлеб, крупы, макароны, картофель, бананы, виноград, бобовые) и жирами (сливочное и растительное масло, сало, сметана, сливки). Для уменьшения чувства голода необходимо использовать продукты, богатые белками (250 г мяса, 250-300 г творога, 2-3 стакана простокваши, молока, кефира). Одновременно следует принимать поливитаминные препараты.

Диету необходимо соблюдать до тех пор, пока масса тела не достигнет уровня, рекомендованного врачом.

Если масса тела не уменьшится или даже будет увеличиваться, то следует перейти на более строгую диету со следующим точным количеством продуктов.

Мясо (нежирное) — 250-300 г

или рыба — 300-350 г

Кефир, простокваша, молоко (нежирные) — 2-3 стакана

Масло — 5 г

Хлеб черный — 50 г

Сахар — 5 г

Овощи, бедные углеводами — 600-800 г

Фрукты, бедные углеводами, или ягоды — до 600 г

Дополнительное количество воды — 500 г

Поливитаминны — 2-3 драже

Один раз в неделю необходимо определять массу тела. Если в течение первых двух недель масса тела уменьшилась на 3 кг или более, то можно приступить к расширению диеты, добавляя хлеба 50 г, масла 5 г, сахара 5 г. Если масса тела продолжает уменьшаться, через месяц производится вторая аналогичная прибавка. Эту диету следует соблюдать до тех пор, пока не наступит уменьшение массы тела до необходимого уровня.

Больные ожирением должны обязательно ежедневно употреблять с пищей грубоволокнистую клетчатку, так как она снижает аппетит, потребность в пище, способствует похуданию, улучшает показатели липидного обмена (подробно см. в гл. "Лечение сахарного диабета").

Кроме основной диеты № 8, необходимо 1-2 раза в неделю проводить разгрузочные дни. М. Н. Егоров и Л. М. Левитский рекомендуют следующие разгрузочные дни: а) углеводные (преимущественно фруктово-овощные); б) жировые (главным образом сметанные); в) белковые; г) комбинированные и комплексные.

Углеводные разгрузочные дни. К ним относятся яблочные, огуречные, компотные и сыроовощные дни. Эти диеты содержат углеводы преимущественно в виде растительной клетчатки, достаточное количество микроэлементов, витаминов, мало белков. В этих диетах практически отсутствуют жиры.

Чаще всего применяются *яблочные дни* (1.5 кг сырых или печеных яблок на сутки на 5 приемов через 3 ч); *огуречные дни* (2 кг огурцов на 5 приемов в течение дня), огурцы имеют малую калорийность и содержат тартроновую кислоту, которая уменьшает превращение углеводов в жиры; *сыровощные дни* (наряду с огурцами и яблоками употребляются помидоры, редис, салат, репа, редька, гранаты, кислые сорта слив, вишня, клюква, красная смородина, арбузы, другие фрукты и ягоды — 1.5-2 кг на день); *компотные дни* (1-1.5 л компота из 150-200 г сухофруктов на день).

Углеводные разгрузочные дни хорошо переносятся больными, обеспечивают удовлетворительную насыщаемость.

Противопоказания к углеводным разгрузочным дням: обострение хронического гастрита, язвенной болезни, хронического колита.

Жировые разгрузочные дни. Использование жиров в разгрузочных днях тормозит переход углеводов в жиры, уменьшает гиперинсулинизм, стимулирует липолиз. Чаще всего рекомендуют сметану или сливки. Сметану назначают на пять приемов по 75-100 г, два раза больной получает кофе с молоком (без сахара). Сливки назначают в количестве 500-750 мл в день равными порциями каждые 3 ч с кофе или чаем без сахара.

Противопоказания к жировым разгрузочным дням: холецистит, гепатит, выраженный атеросклероз, хронический колит.

Белковые разгрузочные дни. Повышают специфическое динамическое действие пищи, обеспечивают достаточную насыщаемость, не вызывают гиперинсулинизма, способствуют мобилизации жира из жировых депо. Используют кефир, творог, простоквашу, мясо, рыбу.

Творог употребляется по 100-150 г 4 раза в день с 15 г сметаны, простокваша или кефир — по 1.5 л в день (6 раз по 250 мл).

Нежирное мясо рекомендуется в отварном виде по 250-350 г в сутки без соли (по 50-60 г 5 раз в день с капустным гарниром). Можно использовать нежирные сорта рыбы (треска, судак) в том же количестве.

Комбинированные разгрузочные дни. Предусматривают различные сочетания продуктов.

Рисово-яблочный день — больной получает 3 порции рисовой каши (25 г риса, 150 мл молока на каждую порцию) и 800 г сырых или печеных яблок.

Творожно-простоквашные дни — (3 порции творога и 3 порции простокваши по 200-300 мл).

Д. Я. Шурыгин, П. О. Вязицкий, К. А. Сидоров предлагают следующий комбинированный разгрузочный день:

завтрак — 100 г сыра и 1 стакан черного кофе без сахара;
обед — 2 яйца всмятку и 1 стакан черного кофе без сахара;
ужин — 200 г творога и 1 стакан слабого чая без сахара.

Комплексные разгрузочные дни. Включают применение разгрузочного дня (углеводного, белкового или жирового) в комбина-

ции с однократным приемом 50 мг гипотиозида или 40 мг фуро-семида.

По мнению Д. Я. Шурыгина, наиболее эффективными являются углеводные (яблочные) и белковые (кефирные) разгрузочные дни, которые следует назначать 2 раза в неделю.

В различных изданиях, посвященных лечению ожирения, приводятся различные виды лечебных диет, но независимо от вида диеты, ее состава незыблемым остается положение о необходимости применения редуцированных диет с учетом энергетической потребности больного в зависимости от степени превышения массы тела по сравнению с идеальной, степени физической активности и характера работы.

Лечение полным голоданием. В настоящее время по-прежнему рекомендуется многими специалистами, но отношение к нему сейчас все-таки более сдержанное. Лечение полным голоданием возможно лишь в специализированных стационарах в связи с развитием большого количества осложнений. При голодании наступает уменьшение диуреза, задержка воды, что может привести к развитию острой сердечной и острой почечной недостаточности. Возможно также накопление в крови мочевой кислоты и обострение подагры.

В связи с вышеизложенным более целесообразно проводить короткие курсы голодания — 7-дневные (при этом среднее уменьшение массы тела составляет 1.2 кг в день) и даже 2-3-дневные. Такой метод лечения голоданием является наиболее щадящим.

Больной должен постоянно придерживаться субкалорийной диеты. Существовавшее прежде представление о том, что после 26 лет количество жировых клеток уже не возрастает, пересмотрено: оно может увеличиваться в течение всей жизни, стимулируется переизбытком, не подвергается инволюции.

3. Фармакологическое лечение ожирения

3.1. Лечение анорексигенными средствами

Больные ожирением имеют, как правило, значительно повышенный аппетит, что связано с дисфункцией гипоталамуса (повышение активности центра аппетита и снижение тонуса центра насыщения), дефицитом панкреатического полипептида, гиперинсулинизмом, скрытыми хроническими гипогликемиями. В связи с повышением аппетита больные потребляют количество пищи, значительно превышающее их энергетические потребности. Поэтому актуальной является проблема применения анорексигенных веществ — средств, понижающих аппетит. Эти препараты подавляют активность центра аппетита в гипоталамусе и повышают ак-

тивность симпатического отдела вегетативной нервной системы. Наиболее часто применяются следующие средства.

Фепранон — препарат близок к фенамину, однако в отличие от него оказывает слабое возбуждающее действие на ЦНС, меньше влияет на адренергические структуры, т.е. обладает более избирательным анорексигенным действием. Препарат выпускается в таблетках по 0.025 г и назначается внутрь по 1 таблетке за 30-60 мин до еды (завтрака и обеда) в течение 4-5 недель. Повторные курсы проводятся через 1 месяц. Возможны следующие побочные эффекты: раздражительность, возбуждение, бессонница, сухость во рту, тошнота, запоры.

Дезопимон — препарат, близкий к фепранону, выпускается в таблетках по 0.025 г. Методика лечения и побочные эффекты те же, что при лечении фепраноном.

Лечение фепраноном и дезопимонотом противопоказано при гипертонической болезни, выраженной ИБС, эпилепсии, психозах, возбуждении, нарушениях сна, опухолях гипофиза и надпочечников. Не следует назначать препараты во второй половине дня и вечером (во избежание нарушений сна).

Мазиндол (теренак) — по химической структуре отличается от фепранона и дезопимона, является трициклическим соединением, производным имидазиондола, выпускается в таблетках по 0.001 г.

Механизм действия мазиндола: повышает активность центра насыщения и снижает активность центра аппетита в гипоталамусе, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике.

Назначается мазиндол во время еды вначале по $1/2$ таблетки (0.5 мг) в день (в первые 4-5 дней), потом по 1 таблетке (1 мг) 1-2 раза в день (во время завтрака и обеда), максимальная суточная доза — 3 мг. Курс лечения — 4-12 недель. Побочные эффекты наблюдаются в 11% случаев: тошнота, головная боль, повышение АД, задержка мочеиспускания, потливость. Через 8-10 недель возможно привыкание к препарату. Противопоказания к применению мазиндола те же, что для фепранона и дезопимона.

Фенфлюрамин (пондерал) — активатор серотониновых структур мозга, обладает следующими механизмами действия:

- ингибирует центр аппетита и повышает активность центра насыщения;
- благоприятствует использованию глюкозы мышцами, снижает запасы жира и уровень циркулирующих в крови триглицеридов;
- уменьшает всасывание жиров в кишечнике;
- обладает гипотензивным и седативным действием;
- способствует уменьшению массы тела.

Фенфлюрамин обладает продленным действием и назначается 2 раза в день. Лечение начинают с одной таблетки, которую дают

больному при пробуждении утром, а вторую — через 8 ч. Если масса тела больного не уменьшается, то дозу препарата удваивают или даже утраивают. У больных с массой тела более 127 кг можно повысить дозу до 12 таблеток в день. При завершении лечения дозы снижают постепенно. Переносимость препарата хорошая, однако возможны побочные действия: поносы, легкие головные боли.

Дексфенфлюрамин (изолипан) и **декстрофенфлюрамин** — серотониновые активаторы, действуют не на центр голода, а на центр насыщения, повышая его активность, угнетают повышенное потребление углеводов в течение дня. Препараты обладают также гипотензивным действием, к ним не развивается пристрастие и привыкание. Назначаются по 1 капсуле (15 мг) перед завтраком и ужином в течение 1-3 месяцев.

Анорексигенные свойства обнаружены также у гастроинтестинальных гормонов — холецистокинина, бомбезина, у гипоталамических гормонов — тиролиберина, кортиколиберина и у антагонистов β -эндорфиновых рецепторов — налоксона и налтрексона, у аминокислот триптофана и фенилаланина. Клиническое использование названных веществ не разработано.

Анорексигенные препараты не оказывают существенного влияния на результаты лечения ожирения, так как являются симптоматическим методом терапии и не могут применяться дольше 4-12 недель.

3.2. Лечение препаратами, стимулирующими липолиз

Избыточное отложение жира в подкожной клетчатке свидетельствует о преобладании синтеза жира в ней по сравнению с липолизом, который значительно снижен.

В адипоцитах имеются α_2 - и β -адреноблокаторы, липопротеиновая липаза, способствующие липолизу. Распад жира активнее происходит в жировой ткани в области подбородка, шеи, над- и подключичных ямок. Наиболее трудно поддается распаду жир передней брюшной стенки и области ягодиц, бедер в связи с небольшим количеством катехоламиновых рецепторов на адипоцитах в этих областях. Активность липопротеиновой липазы максимальна в области бедер, но при ожирении снижена.

Естественно, что в комплексной терапии ожирения логично было бы применить лекарственные средства, стимулирующие липолитическую активность жировой ткани, способствуя ее распаду. Однако это направление лечения ожирения в настоящее время разработано недостаточно.

Адиопозин — препарат передней доли гипофиза, содержащий жиромобилизирующий фактор, активирующий липолиз в жировой ткани и тормозящий в ней синтез триглицеридов — нейтрального жира. Препарат вводят внутримышечно по 1 мл 1 раз в день в течение 20 дней под контролем АД (возможно его повышение). Од-

нако эффективность адипозина оказалась невелика и в настоящее время он практически не применяется.

Бигуаниды применяются также в комплексной терапии ожирения, особенно при сочетании его с сахарным диабетом. О механизме их действия см. в гл. "Лечение сахарного диабета".

Применение бигуанидов при лечении ожирения обусловлено тем, что они снижают аппетит и стимулируют липолиз.

Наиболее часто применяются *буформин-ретард* по 0.1 г до еды 1-2 раза в день, *глюкофаж*, *метформин* по 0.5 г 1-2 раза в день до еды. Лечение продолжается в течение 2-4 недель с последующим повторением курса через 1-2 месяца, если это необходимо. О побочных действиях бигуанидов см. в гл. "Лечение сахарного диабета".

Липолитическим, жиромобилизирующим эффектом обладает также *соматостатин*, выпускающийся теперь в виде лекарственного препарата (см. гл. "Лечение гипопитарной карликовости"), но лечение ожирения этим препаратом не разработано.

Липолитическим эффектом обладают также тиреоидные препараты *тироксин*, *трийодтиронин*. Усиливать липолиз способны амитриптилин, теофиллин, L-ДОПА, однако распространения в лечении ожирения эти средства не получили. Липолитический эффект присущ также половым гормонам.

Капсулы с брамелайном ("Fat burner" — "сжигатель жира") получили широкое применение в лечении больных, страдающих ожирением.

Препарат представляет собой 100% натуральный продукт, выпускаемый в капсулах и предназначенный для снижения и коррекции фигуры при сохранении привычного образа жизни, т.е. без голодания и увеличения физических нагрузок. Действие препарата основано на использовании уникального свойства фермента ананаса брамелайна расщеплять жиры.

Помимо брамелайна в состав препарата входят микроэлементы и витамины, способствующие похуданию без потери мышечной массы, при этом улучшается внешний вид и состояние кожи, повышается жизненный тонус. Результат (т.е. количество потерянных килограммов массы тела) индивидуален и зависит от обмена веществ, плотности жировой ткани, общего состояния. В среднем за 2-3 недели можно похудеть на 4-8 кг. Более выраженный результат (до 12 кг) можно получить при активном образе жизни и соблюдении диеты № 8. Рекомендуется применять по 6-12 капсул в сутки.

Препарат малоэффективен при хронических заболеваниях печени, поджелудочной железы, сахарном диабете, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, приеме антибиотиков, алкоголя, гормональных средств. Выпускается препарат фирмой "USA Sports Labs" (США) в упаковках по 120 капсул.

В популярной прессе широко рекламируется также экстракт "Гуо", полученный из трав, произрастающих на Тибете. Экстракт тормозит образование жира и стимулирует его распад.

3.3. Лечение мочегонными средствами

Примерно 30% случаев значительного ожирения характеризуются склонностью к чрезмерной задержке воды во внесосудистом пространстве, причем это нарушение не всегда проявляется отеками (Я. Татонь, 1981). Применение в этом случае мочегонных препаратов способствует уменьшению массы тела больного. Однако лечение мочегонными средствами больных ожирением не должно быть систематическим, его можно применить (при отсутствии противопоказаний) в начале лечения. Уменьшение массы тела на фоне диетотерапии и применения мочегонных средств может оказать положительное психологическое влияние на больного, вселить уверенность в успех лечения. В связи с этим можно проводить непродолжительные курсы лечения слабо действующими мочегонными препаратами — оксодолином по 0.05 г 1 раз в 2 дня утром в течение 1-2 недель, растительными мочегонными средствами (цветами василька, почками и листьями березы, листьями петрушки и др.). Механизм действия и побочные эффекты мочегонных средств подробно изложены в гл. "Лечение недостаточности кровообращения".

Оправдано применение мочегонных средств при сочетании ожирения с артериальной гипертензией, хронической недостаточностью кровообращения.

3.4. Медикаментозное повышение термогенеза

Повышение термогенеза способствует мобилизации жира и уменьшению массы тела.

В качестве стимулятора термогенеза издавна используются *тиреоидные гормоны*. Они интенсифицируют метаболические процессы и липолиз, увеличивают потребление кислорода, уменьшают депонирование энергии и способствуют превращению ее в тепло. Тиреоидные препараты можно применять только при гипотиреозном ожирении. Под влиянием тиреоидных гормонов усиливается мобилизация жира из депо, выведение воды из организма, в итоге масса тела уменьшается.

Некоторые эндокринологи все же рекомендуют малые дозы тиреоидных препаратов (например, трийодтиронин по 12.5-25 мкг или тироксин по 25-50 мкг в сутки) в начальном периоде лечения с целью быстрого уменьшения массы тела. Противопоказаниями к применению тиреоидных препаратов являются: артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет.

По данным Munro, Forol (1982), хорионический гонадотропин обладает способностью стимулировать термогенез у больных ожи-

рением. Лечение хорионическим гонадотропином показано при сочетании ожирения с гипогонадотропным гипогонадизмом.

3.5. Средства, имитирующие пищу и уменьшающие ее всасывание в ЖКТ

К средствам, имитирующим пищу, относятся экстракты из водорослей, препараты, содержащие агар или целлюлозу (*нео-нормакол*, *амигель* и др.). Они не перевариваются и поэтому не являются пищей, но, наполняя желудок и кишечник, создают чувство насыщения и устраняют ощущение голода. Побочных действий эти препараты лишены.

Jandacek (1984) сообщил о синтетическом липиде — *sucrose polyester* — органолептически подобном жиру, создающем ощущение сытости, но не гидролизующемся и не всасываемом в кишечнике.

В последние годы синтезирована акарбоза — α -глюкозидный ингибитор, который подавляет всасывание олиго- и дисахаридов в тонкой кишке, способствует уменьшению массы тела, гликемии и инсулинемии. Методика лечения этим препаратом изложена в гл. «Лечение сахарного диабета».

4. Режим физической активности и лечебная физкультура

Режим физической активности и занятия лечебной физкультурой являются обязательным компонентом в лечебной программе ожирения. Физические упражнения повышают энергозатраты, способствуют липолизу, улучшают функцию сердечно-сосудистой системы.

Больному рекомендуются утренняя гигиеническая гимнастика, занятия лечебной физкультурой, ходьба до 10 км в день, медленный бег по 15-25 мин в день, плавание, танцы, игры, (волейбол, городки, бадминтон и др.), ходьба на лыжах, езда на велосипеде и т.д.

Физические упражнения, ЛФК, игры назначаются с учетом степени выраженности ожирения, сопутствующих заболеваний, состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Лечение физическими упражнениями особенно эффективно при умеренном ожирении, при больших степенях ожирения эффективность значительно ниже, а при крайних степенях большая физическая нагрузка просто невозможна.

Значительные физические усилия противопоказаны при недостаточности кровообращения, выраженной артериальной гипертензии, ИБС, дыхательной недостаточности, анемии, острых инфекционно-воспалительных процессах, декомпенсированном сахарном диабете.

5. Физиотерапевтическое лечение, массаж

Для лечения больных ожирением наиболее широко используются различные *водные процедуры*. Они благоприятно влияют на сердечно-сосудистую, пищеварительную, нервную системы, закаляют организм больного, стимулируют липолиз. Рекомендуется применение следующих водных процедур:

- обтирание тела полотенцем, смоченным прохладной водой (20-30 °C), с последующим растиранием кожи и самомассажем;
- общее или частичное обливание прохладной водой с постепенным понижением ее температуры от 30 до 18 °C;
- различные виды душа (струевой, дождевой, игольчатый, пылевой, шотландский, веерный и циркулярный души, подводный душ-массаж). Вода для душа при ожирении должна быть прохладной или меняющейся температуры: в начале курса лечения — 32-35 °C, в конце — 15-20 °C, продолжительность процедуры — от 1-2 до 3-5 мин (подводный душ-массаж проводят в течение 15-45 мин); курс лечения — 15-20 процедур;
- различные ванны (обычные пресные, минеральные, газовые) широко применяются в лечении ожирения. В последние годы особенно рекомендуются контрастные пресные ванны. Для этой процедуры используют две рядом расположенные ванны большой емкости или два небольших смежных бассейна, в которых больной может свободно передвигаться. Температура воды в одном бассейне — 38-42 °C, во втором — 10-24 °C. Процедура начинается с пребывания больного в горячей воде в течение 2-3 мин, а затем больной погружается в холодную воду на 1 мин и производит при этом активные движения. Так повторяют 3-6 раз, заканчивая процедуру холодной водой. Затем больной тщательно растирается махровым полотенцем. Курс лечения — 12-15 процедур. Контрастные пресные ванны активируют симпатическую нервную систему, повышают теплопродукцию, способствуют распаду жира в подкожной клетчатке.

Благоприятное воздействие на больных ожирением оказывают также минеральные ванны (углекислые, сульфидные, углекисло-сероводородные, жемчужные, кислородные, азотные и др.). Предпочтительнее минеральные ванны более низкой температуры (33-35 °C) с периодичностью приема процедур 3-4 раза в неделю, продолжительностью 7-15 мин, курс лечения — 12-15 ванн.

Для лечения ожирения рекомендуются также общие радоновые ванны. Радон в наибольшем количестве накапливается в коже, жировых депо, надпочечниках. В жировой ткани накопление радона преобладает над выведением в течение 30-50

мин после процедуры. Накопление радона в жировых депо объясняется высокой его растворимостью в жирах. Курс лечения из 12-15 радоновых ванн в сочетании с низкокалорийной диетой № 8 вызывает уменьшение массы тела больного на 10-12% по сравнению с исходной;

минеральные воды также применяются в комплексном лечении ожирения. Эффективным является использование минеральных вод в виде подводных кишечных промываний. Минеральная вода в этом случае назначается по 10 л на процедуру при температуре 38 °С. Вода подается под давлением 120 см вод. ст. при температуре воды в ванне 36-37 °С. Промывания назначаются через 2 дня, курс лечения — 8 процедур. Подводные кишечные промывания способствуют исчезновению воспалительных процессов в толстом кишечнике, стимулируют липолиз.

Водные процедуры противопоказаны при сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

Всем больным ожирением рекомендуется *аэротерапия* (сон на открытых верандах зимой, воздушные ванны летом, кислородные коктейли).

Разгрузочные “кислородные” дни (интрагастральная беззондовая оксигенотерапия) можно применять 1 раз в неделю. Введенная в желудок кислородная пена вызывает растяжение желудка, дает ощущение сытости, подавляет деятельность пищевого центра.

При сочетании ожирения с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, периферической нервной системы применяется *грязелечение* в виде аппликаций температурой 38-42 °С на пораженные суставы. Продолжительность процедуры — 10-20 мин. Процедуры принимаются через день, курс лечения — 10-12 процедур. С целью усиления распада жира следует применять иловые грязи. Аппликации торфа нецелесообразны.

В последние годы в комплексной терапии ожирения применяется метод *электростимулирующей терапии*. Производится стимуляция мышц, что резко увеличивает энергетический расход и способствует уменьшению массы тела больного.

Чрезвычайно полезен для больного ожирением *массаж*, общий или преимущественно в участках наибольшего скопления жира. Продолжительность процедуры варьирует в зависимости от выраженности ожирения, его клинической формы, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний. Продолжительность массажа постепенно увеличивается от 5 до 25 мин. Назначают массаж ежедневно или через день, курс лечения — 10-25 процедур. Кроме того, больной должен заниматься самомассажем.

В ряде случаев может быть полезна *иглорефлексотерапия*.

6. Психотерапевтическое лечение

Психотерапия в лечении ожирения играет очень важную роль и должна проводиться психотерапевтом, имеющим большой опыт работы с больными ожирением. Психотерапевт должен настойчиво разъяснять больному ущерб, наносимый здоровью избыточной массой тела, и внушать уверенность в успехе лечения при длительном и систематическом соблюдении диеты и режима питания (Currey, 1977). Психотерапия более эффективна, когда больной проходит лечение в группе людей, страдающих тем же недугом. Необходимо шире практиковать групповое лечение тучных больных, эффективность такого лечения выше.

В ряде случаев (но не всегда) может оказаться эффективным метод психотерапевтического кодирования, т.е. выраженного психотерапевтического воздействия на регулирующие аппетит высшие нервные центры с целью снижения аппетита и более спокойного отношения к пище.

7. Хирургическое лечение

К хирургическому лечению ожирения в настоящее время прибегают только при отсутствии эффекта от комплексного лечения нехирургическими методами.

Показания к хирургическому лечению (И. В. Терещенко, 1993):

- ожирение III-IV степени;
- появление первых признаков синдрома Пиквика;
- начальные стадии недостаточности кровообращения (IA или IB);
- прогрессирующее увеличение массы тела, несмотря на строгую редуцированную диету.

По мнению Kral (1987), первым этапом хирургического лечения является *липоэктомия* — устранение локальных жировых отложений. Во время операции убирается до 50 кг жира. Липоэктомия особенно целесообразна при большом отложении жира в области живота. Адипоциты в этой зоне наиболее инертны, так как имеют мало катехоламиновых рецепторов.

В последние годы разработан метод *липоскульптуры* — моделирование фигуры человека путем перемещения жировых клеток, а также *липоаспирация* — метод хирургической коррекции локализованного ожирения (Buzzoni, 1983). Противопоказания к проведению метода липоскульптуры: сахарный диабет, болезни сердца, повышенная кровоточивость, утрата эластичности кожи, варикозное расширение вен.

Существуют и другие методы хирургического лечения ожирения — операция уменьшения объема желудка (рестриктивная гас-

тропластика), выключение части тонкого кишечника с целью уменьшения его всасывательной способности. Однако хирургическое лечение не является физиологическим или патогенетическим, нередко сопровождается значительными осложнениями, а потому не решает проблемы ожирения.

8. Лечение осложнений ожирения

Ожирение (особенно его высокие степени) может сопровождаться рядом осложнений: артериальной гипертензией, недостаточностью кровообращения, синдромом Пиквика (хроническое легочное сердце, гиповентиляция, сонливость, полицитемия), гипопункцией половых желез.

При развитии артериальной гипертензии рекомендуется применение мочегонных средств, при отсутствии эффекта назначают антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и др.

При развитии недостаточности кровообращения назначаются мочегонные средства, периферические вазодилататоры, в некоторых случаях — сердечные гликозиды.

При гипопункции половых желез у мужчин целесообразно не торопиться с заместительной терапией половыми гормонами, следует добиться уменьшения массы тела, что способствует улучшению функции половых желез.

9. Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение рекомендуется преимущественно при алиментарно-конституциональной форме ожирения без явлений декомпенсации сердечной деятельности, легочной недостаточности и других тяжелых осложнений. Выбор курорта определяется наличием сопутствующих заболеваний.

Обычно рекомендуются питьевые и климатические курорты. Курорты для лечения алиментарного ожирения: а) с питьевыми минеральными водами — Березовские минеральные воды, Боржоми, Горячий Ключ, Джермук, Ессентуки, Краинка, Трускавец, Пятигорск и др.; б) климатические приморские курорты — Новый Афон, Отрадное, Паланга, Феодосия, Юрмала, Южный берег Крыма.

Основными лечебными факторами на курортах являются: лечебное питание (редуцированная диета № 8), режим физической активности (ЛФК, физические упражнения, бег, ходьба, подвижные игры), бальнеолечение, аэротерапия, массаж, минеральные воды.

При сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (без недостаточности кровообращения) больных ожирением целесообразно направлять в Кисловодск, где используются нарзанные ванны, лечебная диета, терренкур.

При наличии осложнений со стороны ЖКТ (хронический гастрит, холецистит, колит) можно рекомендовать Ессентуки, Боржоми, Трускавец, Березовские минеральные воды, где проводится лечение минеральными водами, диетой, физиотерапией.

При сочетании ожирения с обменно-дегенеративными заболеваниями суставов целесообразно направление на курорты Цхалтубо, Хмельники, Белая Церковь, Белокуриха, где имеются естественные радоновые источники, а также на грязевые курорты и курорты с сероводородными источниками (Сочи-Мацеста, Нальчик и др.).

Лечение болезней почек

Лечение острого диффузного гломерулонефрита

Острый диффузный гломерулонефрит — острое иммуновоспалительное поражение почек с инициальным поражением клубочков и вовлечением в патологический процесс всех почечных структур, клинически проявляющееся почечными и (или) внепочечными симптомами.

Лечебная программа при остром диффузном гломерулонефрите.

1. Режим.
2. Лечебное питание.
3. Этиологическое (противострептококковое) лечение.
4. Патогенетическое лечение гормональными и негормональными иммунодепрессантами, НПВС, гепарином и антиагрегантами, аминокислотными соединениями.
5. Симптоматическое лечение.
6. Лечение осложнений острого нефрита.
7. Санаторно-курортное лечение.
8. Диспансеризация.

1. Режим

Все больные с острым гломерулонефритом должны быть госпитализированы в нефрологическое или терапевтическое отделение. Назначается постельный режим до ликвидации отеков и артериальной гипертензии, при отсутствии указанных симптомов постельный режим назначается на 2 недели. Средняя длительность постельного режима составляет 2-4 недели, в тяжелых случаях — 5-6 недель. При пребывании в постели равномерно согревается все тело, расширяются кожные и подкожные артерии и артериолы, рефлекторно расширяются почечные сосуды. Улучшение почечного кровотока при соблюдении постельного режима способствует повышению клубочковой фильтрации, увеличению диуреза, снижению отеков, уменьшению гиперволемии, исчезновению явлений сердечной недостаточности.

Выписывать больного можно только через 4-8 недель в зависимости от полноты ликвидации или уменьшения основных симптомов.

Общий срок временной нетрудоспособности при благоприятном течении острого нефрита составляет 45-50 дней. Если к этому времени клинические симптомы заболевания не исчезают и лабо-

раторные показатели не нормализуются, срок временной нетрудоспособности увеличивается. При тяжелом течении острого гломерулонефрита, когда наблюдаются выраженное и устойчивое повышение АД, значительные отеки, признаки сердечной недостаточности, олигоанурия с преходящей азотемией, выраженный моче-вой синдром, длительность временной нетрудоспособности увеличивается до 4 месяцев. При необходимости более длительного лечения больные направляются на медико-реабилитационную экспертную комиссию, которая продлевает срок временной нетрудоспособности.

По окончании временной нетрудоспособности больным, перенесшим острый гломерулонефрит, в течение 2 лет противопоказаны тяжелый физический труд и работа в неблагоприятных метеоусловиях с низкими и высокими температурами, в контакте с вредными химическими веществами.

2. Лечебное питание

Основные требования к диете больных острым диффузным гломерулонефритом (М. А. Самсонов, 1992):

- ограничение поваренной соли и воды;
- ограничение простых углеводов;
- ограничение белка;
- снижение энергетической ценности рациона с учетом уровня энергозатрат организма;
- исключение из рациона экстрактивных веществ и полное обеспечение потребности организма больного в витаминах и минеральных веществах.

Наиболее важным при остром гломерулонефрите положением диеты является ограничение поваренной соли и жидкости при достаточных калорийности и содержании витаминов.

При наличии выраженного нефротического синдрома, высокой артериальной гипертензии, предвестников ангиоспастической энцефалопатии, олигурии рекомендуется режим голода и жажды, что способствует увеличению диуреза, сжиганию отеков, нормализации АД. Можно разрешить 200 г сахара, ломтик лимона, 200 мл кипяченой воды.

В остальных случаях наиболее целесообразно назначение в первые 2-3 дня безнатриевой диеты, выбор продуктов определяется вкусами больного и переносимостью тех или иных блюд. Используют картофельные, яблочные, арбузные, сахарные, компотные, кефирные и другие дни. На весь день больному дают 1.2 кг очищенного от кожуры печеного или отварного картофеля, или 1.5 кг спелого арбуза, или 1.5 л компота, приготовленного из свежих яблок или сухофруктов, или 1.2 кг бананов, или 1.2 кг печеной

или отварной тыквы с сахаром. Общее количество продуктов делят на 5 порций и дают больному 5 раз в день.

Количество жидкости, рекомендуемой больному (отвар шиповника, разведенный фруктовый сок, некрепкий чай, молоко), определяется следующим образом: к величине суточного диуреза добавляют 400 мл жидкости.

В арбузный или компотный дни жидкость больному не дают.

Разгрузочные безнатриевые дни способствуют нормализации АД, сжиганию отеков, улучшению общего состояния. Можно также рекомендовать рисовую (200 г рисовой каши, сваренной на молоке, 4-5 раз в день) или картофельную диету (300 г жареного на растительном или сливочном масле картофеля 4-5 раз в день).

Затем больных переводят на диету № 7. Эта диета имеет следующие особенности: ограничение воды, белка, исключение поваренной соли, общая энергетическая ценность обеспечивается преимущественно жирами и углеводами. Диета № 7 состоит главным образом из картофеля, риса, овощей (томатов, моркови, огурцов, капусты), хлеба (бессолевого), ягод, фруктов, меда, сахара.

В связи с необходимостью последующего увеличения количества белка в рационе по мере улучшения функционального состояния почек целесообразно последовательно назначать диету № 7а, 7б, 7.

В первые дни больные получают диету № 7а. Состав диеты: белки — 20-30 г, жиры — 65 г, углеводы — 350 г, хлеб (бессолевого) — 100-150 г на день, сахар — 70 г на день, варенье, джем, повидло — 50 г на день, масло сливочное — 20-40 г; суточная энергетическая ценность диеты — около 2000 ккал. Количество свободной жидкости составляет около 400-450 мл в сутки (преимущественно кипяченая вода).

Примерное меню диеты № 7а:

I завтрак: варенье, 1 стакан или 1/2 стакана чая с молоком, гречневая каша с молоком.

II завтрак: печеное яблоко или жареный картофель.

Обед: овощное рагу или овощные картофельные котлеты, салат из моркови и яблок с лимоном.

Полдник: 1/2 стакана некрепкого чая с сахаром или вареньем.

Ужин: пирог с яблоками или отварные макароны с маслом, печеное яблоко с сахаром, 1/2 стакана отвара шиповника (тщательно дважды процеженного через двойной слой марли).

Через 2-3 дня больного переводят на диету № 7б. Состав диеты: белки — 40-50 г, жиры — 80 г, углеводы — 400 г, соль не разрешается; суточная энергетическая ценность — 2000-2500 ккал. Общее количество жидкости, включая содержащуюся в продуктах, составляет 1.5 л в сутки. За сутки принимается 200 г бессолевого хлеба, 40 г сливочного масла, 40-50 г сахара.

Примерное меню диеты № 7б:

I завтрак: гречневая рассыпчатая каша с молоком, варенье, стакан чая с молоком; можно вместо каши приготовить рисовые биточки или морковно-яблочные котлеты.

II завтрак: яблоко печеное с сахаром.

Обед: 1/2 порции вегетарианского борща, 50 г отварного мяса, жареный картофель, желе из лимона или несколько долек лимона с сахаром.

Полдник: яблоко печеное с сахаром.

Ужин: котлета из капусты, кисель из чернослива, 1 стакан кефира на ночь.

Через 2-3 дня назначается диета № 7 (к этому времени, как правило, исчезают отеки, нормализуется АД, улучшается общее состояние, претерпевает положительную динамику анализ мочи). Состав диеты: белки — 70-80 г, жиры — 70-80 г, углеводы — 450 г, соль не разрешается, суточная энергетическая ценность — 3000 ккал. Общее количество жидкости (в том числе и содержащейся в продуктах) — 1500-1700 мл. Диета № 7 включает следующие продукты: мясо и рыбу отварные; молочные продукты (молоко, творог, кефир, простоквашу, сыр, сметану); яйца (всмятку и в виде омлетов); некрепкий чай; фруктовые соки; мучные блюда; макароны, вермишель, лапшу; овощи (кроме редиса, сельдерея, шпината); соусы немясные и неострые. Острые специи, приправы и алкоголь запрещаются.

Примерное меню диеты № 7:

I завтрак: биточки рисовые, котлеты морковные, чай с молоком.

II завтрак: пудинг творожный с морковью, свежие фрукты.

Обед: борщ вегетарианский; бефстроганов из отварного мяса с картофельным пюре, кисель.

Ужин: сырники, кефир.

За день потребляется 350 г бессолевого хлеба.

Большинство нефрологов считают, что в диету № 7 для улучшения аппетита можно включать в умеренных количествах лук, перец, горчицу, хрен. Количество белка в рационе увеличивается постепенно, мясо включают в меню приблизительно со второй недели.

Из всех вариантов диеты исключается соль. Вместо соли можно использовать *санасол*. Это диетическая соль следующего состава: калия хлорида — 60%, калия цитрата — 10%, кальция глюконата — 10%, магния аспарагината — 5%, аммония хлорида — 10%, кислоты глютаминовой — 5%. По вкусу санасол напоминает поваренную соль, но не содержит ионов натрия. Препарат добавляют во вторые блюда (реже в первые) непосредственно перед употреблением в суточной дозе 1.5-2.5 г. Санасол противопоказан при тяжелой почечной недостаточности и гиперкалиемии и должен применяться с осторожностью при язвенной болезни и гастритах.

Диету № 7 больной соблюдает в течение всего времени пребывания в стационаре. При выписке из стационара и прогрессирующем улучшении состояния больного (полное исчезновение внепочечных признаков заболевания, нормализация мочевого синдрома) рекомендуется полноценное питание без ограничения жидкости, количество белка увеличивается до 90 г в сутки, включается в диету мясо преимущественно в отварном виде с последующим запеканием. Содержание поваренной соли ограничивают до 6-8 г в сутки на протяжении 3-4 месяцев.

Особенности лечебного питания при нефротическом синдроме и артериальной гипертензии см. в соответствующих разделах.

3. Этиологическое лечение

При доказанной роли стрептококковой инфекции в развитии острого гломерулонефрита (высокие титры противострептококковых антител, положительные результаты смыва носоглотки на стрептококк, четкая связь с перенесенной ангиной, скарлатиной, рожистым воспалением кожи и др.) следует провести лечение пенициллином. Этот препарат оказывает бактерицидное действие на β -гемолитический стрептококк и не обладает нефротоксическим действием. Пенициллин вводится внутримышечно по 500,000 ЕД каждые 4 ч в течение 10-14 дней, а при наличии хронических очагов инфекции или интеркуррентной инфекции лечение пенициллином продолжается дольше. Вместо пеницилина можно применять полусинтетические пенициллины (оксациллин внутримышечно по 0.5 г 4 раза в день, ампиокс в той же дозе), эритромицин по 0.25 г 6 раз в день. При показаниях к тонзиллэктомии, она проводится не ранее 12 месяцев после начала острого нефрита.

4. Патогенетическое лечение

Патогенетическое лечение острого нефрита — это активная терапия, влияющая на патогенетические механизмы заболевания. К патогенетическим методам лечения относятся: иммунодепрессантная терапия, лечение антикоагулянтами и антиагрегантами, лечение НПВС, лечение аминохинолиновыми соединениями.

4.1. Иммунодепрессантная терапия

4.1.1. Лечение глюкокортикоидами

Глюкокортикоиды обладают противовоспалительным, десенсибилизирующим и иммунодепрессантным действием (подавляют аутоиммунные реакции), стабилизируют лизосомальные мембраны и ингибируют выход протеолитических ферментов из лизосом. Они уменьшают продукцию интерлейкинов во время взаимодейст-

вия макрофагов и Т-хелперов, останавливают активацию комплемента, снижают проницаемость базальной мембраны капилляров клубочков. Под влиянием глюкокортикоидной терапии увеличивается диурез, исчезают отеки, уменьшается или полностью исчезает мочевого синдром, особенно протеинурия, цилиндрурия, улучшается белковый состав сыворотки крови, снижается гиперхолестеринемия. В силу указанных механизмов глюкокортикоиды тормозят прогрессирование гломерулонефрита.

Показания к назначению глюкокортикоидов при остром гломерулонефрите:

- нефротическая форма острого гломерулонефрита без выраженной артериальной гипертензии и гематурии;
- затянувшееся течение острого гломерулонефрита (при длительности значительной протеинурии более 1 месяца) при отсутствии артериальной гипертензии, явлений сердечной недостаточности;
- острая почечная недостаточность при остром гломерулонефрите.

Оптимальная доза *преднизолона* (он применяется наиболее часто по сравнению с другими глюкокортикоидами) составляет 1 мг/кг в сутки в течение 1½-2 месяцев. В последующем она постепенно уменьшается на 2,5-5 мг каждые 5-7 дней. При чрезвычайно высокой активности острого гломерулонефрита проводится пульс-терапия метилпреднизолоном (см. гл. "Лечение хронического гломерулонефрита"). О применении глюкокортикоидов при остром диффузном гломерулонефрите, осложнившимся ОПН, см. в гл. "Лечение острой почечной недостаточности".

Побочные явления, развивающиеся при лечении глюкокортикоидами, описаны в гл. "Лечение бронхиальной астмы".

Противопоказания к назначению глюкокортикоидов при остром гломерулонефрите: артериальная гипертензия, тромбоз почечных сосудов.

4.1.2. Лечение негормональными иммунодепрессантами

Лечебный эффект негормональных иммунодепрессантов (цитостатиков) обусловлен их иммунодепрессантным, противовоспалительным и антипролиферативным действием. Наиболее важным аспектом действия цитостатиков является подавление аутоиммунного воспаления. К цитостатикам относятся антиметаболиты (имуран, азатиоприн, меркаптопурин) и алкилирующие средства (хлорбутин, циклофосфамид, лейкеран, хлорамбуцил).

Показания к назначению цитостатиков при остром гломерулонефрите:

- нефротический синдром, резистентный к лечению глюкокортикоидами (в том числе и при сочетании с артериальной гипертензией);

- наличие противопоказаний к назначению глюкокортикоидов при нефротическом синдроме (артериальная гипертензия, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки);
- развитие глюкокортикоидной зависимости и побочных явлений глюкокортикоидов при лечении острого гломерулонефрита. Подключение цитостатиков в этой ситуации позволяет уменьшить дозы глюкокортикоидов и, следовательно, выраженность побочных явлений.

Азатиоприн (имуран) и меркаптопурин назначают по 2-3 мг на 1 кг массы тела больного (150-200 мг) в сутки, циклофосфамид — по 1,5-2 мг/кг (100-150 мг) в сутки, лейкеран — по 0,2 мг/кг в сутки в течение 4-8-10 недель. В дальнейшем рекомендуется поддерживающая терапия в суточной дозе, равной 1/2 или 1/3 оптимальной, на протяжении 4-6 месяцев (при необходимости — дольше).

Следует помнить о возможных побочных явлениях цитостатиков: лейкопении, анемии, тромбоцитопении, присоединении инфекционных заболеваний, повреждении половых клеток и развитии бесплодия, поражении печени. Лечение цитостатиками должно проводиться под обязательным еженедельным контролем общего анализа крови.

Для уменьшения побочного действия цитостатиков и преднизолона целесообразно сочетанное их применение, в этом случае назначают половинные дозы преднизолона.

4.2. Лечение антикоагулянтами и антиагрегантами

4.2.1. Лечение гепарином

Механизм действия гепарина:

- подавление аутоиммунного воспаления благодаря его антикомплементарной активности;
- снижение проницаемости клубочковых капилляров, восстановление отрицательного заряда клубочковой базальной мембраны, в результате — значительное уменьшение протеинурии;
- торможение адгезии и агрегации тромбоцитов, восстановление отрицательного заряда интимы поврежденного сосуда, предотвращение образования тромба и улучшение микроциркуляции;
- подавление всех фаз свертывания крови (прямое и быстрое антикоагулянтное действие);
- гиполипидемическое, натрийуретическое и диуретическое действие, выраженное противовоспалительное действие.

Показания к назначению гепарина при остром гломерулонефрите:

- нефротическая форма заболевания. В развитии этой клинической формы острого нефрита большую роль играет внутрисосудистая коагуляция с отложением фибрина в почечных клубочках;
- развитие острой почечной недостаточности при остром гломерулонефрите;
- ДВС-синдром в гиперкоагуляционной фазе.

Поскольку гепарин способствует значительному увеличению диуреза (в связи с антиальдостероновым эффектом) и уменьшению отеочного синдрома, существенно уменьшает протеинурию, диспротеинемию и гиперхолестеринемию, при нефротической форме острого гломерулонефрита его назначают, если нет эффекта от других методов лечения.

Гепарин вводится под кожу живота по 5000-10,000 ЕД через каждые 4-6 ч. Согласно данным И. Е. Тареевой и Н. А. Мухина (1985), суточная доза гепарина составляет 10,000-40,000 ЕД. Доза считается адекватной, если спустя 5 ч после подкожного введения гепарина время свертывания крови увеличивается в 2-3 раза по сравнению с исходным, тромбиновое время — в 2 раза.

Гепарин в суточной дозе 25,000-30,000 ЕД улучшает почечную микроциркуляцию, вызывает диуретический и гипотензивный эффект. Курс лечения гепарином обычно составляет 6-8 недель, при необходимости — до 3-4 месяцев.

Следует помнить о возможности геморрагических осложнений при лечении гепарином и противопоказаниях к назначению гепарина (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки).

Привлекает внимание применение низкомолекулярного гепарина. Известно, что гепарин содержит различные фракции, функциональные свойства которых неодинаковы. Фирменные препараты гепарина являются смесью низкомолекулярной (7000 дальтон) и высокомолекулярной (более 25,000 дальтон) фракций. Низкомолекулярная фракция гепарина обладает избирательным антитромботическим эффектом с меньшей вероятностью развития геморрагических осложнений, что обусловлено тормозящим воздействием на активную форму фактора X_a , в то время как высокомолекулярная фракция обладает преимущественно антитромбопластиновой активностью (Р. С. Сатоскар, С. Д. Бандаркар, 1986).

Препаратом низкомолекулярной фракции гепарина является *вессел* (сулодексид), его назначают внутримышечно по 600 ЛЕ 2 раза в сутки в течение 15 дней, далее внутрь в капсулах по 500 ЛЕ 2 раза в день в течение 2-3 месяцев. По сравнению с гепарином препарат удобен тем, что может назначаться 2 раза в день и не

вызывает развития геморрагических явлений. Антикоагулянтный и антиагрегантный эффекты такие же, как у гепарина.

По окончании курса лечения гепарином для продолжения антикоагулянтной терапии могут быть назначены антикоагулянты непрямого действия в течение 1-2 месяцев в дозе, достаточной для поддержания протромбинового индекса на уровне 45-60%. В нефрологической практике наиболее распространен *фенилин*. В 1-й день его назначают 3 раза по 0.03 г, во 2-й день — по 0.03 г 3 раза, в дальнейшем — по 0.045-0.06 г в сутки в зависимости от уровня протромбина в крови. В связи с медленным развитием антикоагулянтного эффекта фенилин следует назначать за 1-2 дня до окончания лечения гепарином. Отмена гепарина производится путем медленного снижения доз в последнюю неделю лечения.

Следует заметить, что лечение непрямыми антикоагулянтами в нефрологии в последнее время распространено не так широко, как прежде. Значительно более часто применяются антиагреганты.

4.3. Лечение антиагрегантами

Антиагреганты — препараты, подавляющие агрегацию и адгезию тромбоцитов, внутрисосудистую гемокоагуляцию. Из антиагрегантов при лечении острого гломерулонефрита, как правило, применяется *курантил* (дипиридамол). Выявлено также гипотензивное действие курантила, обусловленное повышением синтеза простагландина E_2 ; кроме того, препарат увеличивает эффективный почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации.

Показания к назначению курантила: любой вариант острого гломерулонефрита, кроме гематурического, т.е. курантил показан при нефротическом, гипертоническом, затянувшемся варианте, а также при остром гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом.

Курантил назначается в суточной дозе 225-400 мг, чаще в сочетании с антикоагулянтами либо с индометацином, реже — изолированно. Курс лечения в оптимальной дозе длится около 6-8 недель, а затем в поддерживающей дозе (50-75 мг) длительно — 6-12 месяцев и более. По тем же показаниям, что и курантил, применяется антиагрегант *трентал* в дозе 0.2-0.3 г в сутки (в 3 приема).

Антикоагулянты и антиагреганты большей частью назначают в сочетании с другими лекарственными средствами (глюкокортикоидами, цитостатиками).

4.4. Применение НПВС

НПВС ингибируют синтез провоспалительных простагландинов, подавляют активность медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина), ограничивают миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, снижают их фагоцитарную активность, обладают

фибринолитическими и антиагрегантными свойствами, а также умеренным иммунодепрессантным эффектом.

Установлено снижение протеинурии под влиянием НПВС. Однако наряду с этим возможны снижение клубочковой фильтрации, почечного плазмотока, уменьшение экскреции натрия с мочой, повышение АД. Эти отрицательные влияния НПВС при остром гломерулонефрите особенно выражены при высокой активности воспалительного процесса. В связи с этим возможность нарушения функции почек при лечении этими препаратами, показания к назначению их при остром гломерулонефрите резко ограничены.

Показанием к применению НПВС является затянувшаяся протеинурия при отсутствии артериальной гипертензии, отеков, олигурии, выраженной активности воспалительного процесса. Наиболее целесообразно применение *вольтарена* (ортофена) по 75-150 мг в сутки в течение 4-8 недель. Индометацин применяется реже в связи с его более выраженным повреждающим влиянием на ЖКТ. Побочные действия НПВС изложены в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

4.5. Лечение аминокислотными соединениями

Аминокислотные соединения обладают противовоспалительным действием, стабилизируют лизосомальные мембраны и уменьшают выход из клеток лизосомальных ферментов, ингибируют синтез провоспалительных простагландинов, уменьшают агрегацию тромбоцитов, оказывают умеренное иммунодепрессантное действие.

При остром гломерулонефрите аминокислотные соединения могут применяться при затяжном течении заболевания и нефротической форме гломерулонефрита, в частности, тогда, когда противопоказаны глюкокортикоиды (высокое АД, гиперазотемия). Действие препаратов развивается очень медленно, отчетливый эффект может проявиться лишь через 6-12 месяцев непрерывного лечения. В условиях стационара аминокислотные соединения назначаются в дозе 0.5-0.75 г в сутки на протяжении 3-6 недель, а затем в поддерживающих дозах по 0.25 г в течение нескольких месяцев амбулаторно. Наиболее часто применяется *деллагил* в указанных дозах. Побочные действия *деллагила*: перерождение сетчатки, лейкопения, аллергические кожные сыпи, диспептические расстройства.

В настоящее время аминокислотные соединения при остром диффузном гломерулонефрите применяются редко в связи с малой их эффективностью.

5. Симптоматическое лечение

5.1. Лечение артериальной гипертензии

Если диастолическое АД не превышает 100 мм рт. ст. и понижается при соблюдении постельного режима, то достаточно ограничения поваренной соли и жидкости и назначения диуретиков. Больному назначается диета № 7 (бессолевая).

При отсутствии эффекта можно назначить гипотензивные средства — *допегит* по 0.25 г 2-3 раза в день, *клофелин* по 0.075 мг 3-4 раза в день, препараты раувольфии — *резерпин* по 0.1 мг 2-3 раза в день.

Эффективны патентованные комбинированные гипотензивные средства, содержащие салуретики: *бринердин*, *критепин*, *адельфан-эзидрекс* по 1 таблетке 2-3 раза в день. При отсутствии эффекта целесообразно добавление к гипотензивным средствам фуросемида в количестве 40-80 мг в сутки.

В последние годы для лечения артериальной гипертензии при остром гломерулонефрите стали применять антагонист кальция *нифедипин* (коринфар, кордафен) по 0.01-0.02 г 2-3 раза в день. Этот препарат, помимо гипотензивного действия, обладает способностью увеличивать скорость клубочковой фильтрации и диурез.

В случае выраженной стойкой артериальной гипертензии назначается ингибитор АПФ — *капотен* (каптоприл) в дозе 25-100 мг в сутки.

Подробнее о гипотензивных средствах см. в гл. "Лечение артериальной гипертензии".

5.2. Лечение отечного синдрома

Как правило, диета № 7, постельный режим, ограничение употребления жидкости приводят к уменьшению и исчезновению отеков. При выраженных отеках, особенно в сочетании с артериальной гипертензией, следует проводить разгрузочные дни:

- сахарный (150 г сахара и 1-2 стакана кипяченой воды с лимоном; все количество воды и сахара распределяется на 4-5 приемов);
- овощной (1.5 кг различных овощей в виде салата без соли с небольшим количеством сметаны, растительного масла; все количество овощей распределяется на 4-5 приемов);
- арбузный (1.5 кг арбуза на день, по 300 г 5 раз в день);
- фруктовый или ягодный (1.5 кг фруктов или ягод — яблоки, клубника, виноград, малина — по 250 г 6 раз в день).

Если отеки не исчезают, назначают мочегонные средства, не оказывающие нефротоксического действия: гипотиазид 50-100 мг

в день; фуросемид 40-80 мг в день; урегит 50-100 мг в день; триампур-комполитум (сочетание гипотиазида и триамтерена) по 1 таблетке 2-3 раза в день; верошпирон (альдактон) 75-200 мг в день. Мочегонные средства назначают короткими 3-5-дневными курсами, при необходимости для достижения диуретического эффекта сочетают два-три препарата (например, гипотиазид + фуросемид + альдактон).

Если отеки являются проявлением нефротического синдрома, то, кроме перечисленных мероприятий, необходимо производить внутривенное переливание плазмы, альбумина, назначать лечение гепарином, иммунодепрессантами (подробно см. в гл. "Лечение нефротического синдрома").

При лечении салуретиками возможно развитие гипокалиемии, в таких случаях назначаются диета, богатая калием, и препараты калия (см. гл. "Лечение недостаточности кровообращения").

5.3. Лечение гематурического синдрома

Применение вышеизложенных методов лечения острого гломерулонефрита (режим, лечебное питание, патогенетическая терапия), как правило, устраняет или значительно уменьшает явления гематурии. Однако при сохраняющейся упорной гематурии (гематурическая форма острого гломерулонефрита) назначается *аминокапроновая кислота*. Она угнетает фибринолиз, способствует остановке кровотечений, вызывает иммунодепрессантный эффект. Назначается аминокaproновая кислота внутрь по 3 г каждые 6 ч (запивать чаем, фруктовым соком) в течение 5-7 дней или внутривенно капельно 150 мл 5% раствора 1-2 раза в день в течение 3-5 дней.

Кроме того, при выраженной гематурии назначается *дицинон* (этамзилат) внутримышечно по 2 мл 12.5% раствора 2 раза в день в течение 7-10 дней, а затем при продолжающейся гематурии — внутрь в таблетках по 0.25 г по 1-2 таблетки 3 раза в день. Препарат увеличивает образование мукополисахаридов большой молекулярной массы в стенках капилляров и повышает их устойчивость, нормализуя проницаемость; стимулирует образование III фактора свертывания крови; в то же время не способствует тромбообразованию.

Целесообразно также применение аскорбиновой кислоты, рутина, аскорутина, укрепляющих сосудистую стенку, уменьшающих проницаемость капилляров.

6. Лечение осложнений острого гломерулонефрита

6.1. Лечение острой левожелудочковой недостаточности

Острая левожелудочковая недостаточность у больных острым гломерулонефритом обусловлена преимущественно гиперволемией и застоем в легких, в некоторых случаях — высокой артериальной гипертензией, значительно реже развивается истинная слабость левого желудочка. При острой левожелудочковой недостаточности рекомендуются:

- кровопускание в объеме 500 мл;
- внутривенное введение 120-140 мг *фуросемида* (лазикса);
- медленное внутривенное струйное введение 10 мл 2.4% раствора *эуфиллина* в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида;
- интраназальные ингаляции увлажненного кислорода, при развитии отека легких — ингаляции увлажненного кислорода, пропущенного через спирт или антифомсилан;
- внутривенное медленное введение 0.5 мл 0.05% раствора *строфантина* в 20 мл 40% раствора глюкозы;
- внутривенное капельное введение 250 мг ганглиоблокатора *арфонада* в 500 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 20-25 капель в минуту (под тщательным контролем АД) или натрия нитропруссид, нитроглицерина (см. п. 6.2).

6.2. Лечение ангиоспастической энцефалопатии (эклампсии)

В основе развития эклампсии лежат артериальная гипертензия, выраженный спазм церебральных артерий и отек головного мозга. При лечении эклампсии рекомендуются следующие мероприятия:

- режим голода и жажды, строгий постельный режим;
- кровопускание в объеме 500 мл;
- внутримышечное введение 10 мл 25% раствора *магния сульфата* 2-4 раза в день;
- внутривенное введение 10 мл 2.4% раствора *эуфиллина* в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, 20-30 мл 40% раствора глюкозы, 80-120 мг *лазикса* (фуросемида) с целью дегидратации головного мозга;
- внутривенное введение 2 мл 0.25% раствора *дроперидола*, *седуксена* (реланиума) или внутримышечное введение 1 мл 2.5% раствора *аминазина*;

- при сохранении высокого АД, особенно при появлении картины отека легких, рекомендуется внутривенное капельное введение натрия нитропруссид (нанипруса, ниприда) — 50 мг растворяется в 500 мл 5% раствора глюкозы и вводится внутривенно вначале со скоростью 5-10 капель в минуту, затем каждые 10-15 мин скорость введения увеличивается на 10 капель до тех пор, пока АД не снизится на 20-25% по сравнению с исходным. Вместо натрия нитропруссид можно использовать 1% раствор нитроглицерина (5 мл растворяют в 500 мл 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно капельно так же, как натрия нитропруссид);
- при отсутствии эффекта от вышеизложенных мероприятий производится люмбальная пункция; жидкость выпускается до скорости ее вытекания 60 капель в минуту.

6.3. Лечение ОПН

При развитии ОПН при остром гломерулонефрите резко ограничивают употребление жидкости, калия и белка, исключают из рациона натрия, назначают большие дозы мочегонных средств, гепарина, преднизолона, при неэффективности этих мероприятий проводится гемодиализ (подробно см. в гл. "Лечение острой почечной недостаточности")

7. Санаторно-курортное лечение

Показания к санаторно-курортному лечению при остром гломерулонефрите:

- остаточные явления острого гломерулонефрита (микропротеинурия, микрогематурия);
- затянувшееся течение острого гломерулонефрита (более 6 месяцев).

Больные могут направляться в санаторий не ранее 6 месяцев от начала заболевания. Показаны климатические курорты пустынь и приморские курорты. Сухой и жаркий воздух этих курортов, вызывая усиленное потоотделение, способствует выведению промежуточных продуктов азотистого обмена, облегчает работу почек, способствует снижению артериальной гипертензии, увеличению почечного кровотока и клубочковой фильтрации, уменьшению или исчезновению мочевого синдрома и прежде всего протеинурии, улучшению белкового и электролитного состава крови.

Наиболее часто используются следующие курорты: Сатраи-Махи-Хаса (в 9 км от Бухары); Янгантау (курорт лесной зоны в 152 км от Уфы); Байрам-Али (Туркменистан); приморские климатические курорты на Южном берегу Крыма (Ялта — санатории "Запорожье", "Киев", "Энергетик").

Основные лечебные факторы названных курортов: климатотерапия, лечебное питание, лечебная физкультура, минеральные воды. Лечение проводится весной, летом, ранней осенью.

Противопоказания к направлению на санаторно-курортное лечение больных, перенесших острый гломерулонефрит:

- выраженные острые проявления заболевания;
- выраженные экстраренальные проявления заболевания (высокая, стойкая артериальная гипертензия, выраженные отеки);
- выраженная макрогематурия.

8. Диспансеризация

Больные, перенесшие острый диффузный гломерулонефрит, после выписки из стационара без экстраренальных признаков заболевания и с нормальными анализами мочи освобождаются от работы сроком до двух недель для продолжения патогенетического лечения.

Лица, перенесшие острый гломерулонефрит, должны быть устроены на работу, не связанную с переохлаждением, особенно с действием влажного холода, и перегреванием (в горячих цехах); без тяжелой физической нагрузки и длительного пребывания на ногах; они должны освобождаться от долгосрочных командировок. В течение 6-12 месяцев не рекомендуются продолжительная ходьба, подвижные спортивные игры, купание.

Больные продолжают соблюдать диету с ограничением поваренной соли (до 6-8 г в сутки). Пища должна содержать нормальное количество витаминов, белка, углеводов. Рекомендуются соки, компоты из фруктов и ягод, а также различные овощи и фрукты. В умеренных дозах в пищу добавляются перец, горчица, хрен и другие приправы, лук, чеснок.

При нефротической форме и затяжном течении острого нефрита больной продолжает начатый в стационаре курс патогенетической терапии под контролем анализов крови, мочи, уровня креатинина в крови.

Лица, перенесшие острый гломерулонефрит, должны наблюдаться в течение 2 лет.

После выписки из стационара врач осматривает больного 1 раз в месяц в течение 6 месяцев, в последующие 1½ года — 1 раз в 3 месяца с обязательным выполнением общих анализов мочи и крови. В первые 6 месяцев необходимо 1 раз в 3 месяца (затем 1 раз в 6 месяцев) определять содержание в крови общего белка, холестерина, креатинина, проводить пробу по Нечипоренко.

Во время диспансеризации проводится вторичная профилактика гломерулонефрита, направленная на предупреждение рецидивов острого диффузного гломерулонефрита и перехода его в хронический гломерулонефрит. Вторичная профилактика включает:

правильное трудоустройство больных, соблюдение ими режима труда и отдыха, правильное лечебное питание, санацию очагов инфекции, предупреждение и лечение интеркуррентных заболеваний, общеукрепляющую терапию.

При нормальных клинико-лабораторных данных через 2 года наблюдения лица, перенесшие острый диффузный гломерулонефрит, могут быть сняты с учета.

Лечение быстро прогрессирующего гломерулонефрита

Быстро прогрессирующий (подострый, злокачественный) гломерулонефрит — особая форма гломерулонефрита, характеризующаяся быстро прогрессирующим течением, тяжелыми клиническими проявлениями, своеобразными морфологическими изменениями в клубочках почек (пролиферация эпителиальных клеток с образованием полулуний), рано начинающейся и быстро нарастающей почечной недостаточностью, заканчивающаяся летальным исходом в течение короткого срока — от 2-3 недель до 12 месяцев.

Лечебная программа при быстро прогрессирующем гломерулонефрите.

1. Постельный режим.
2. Диета № 7 с ограничением соли и жидкости, а при развитии ХПН — с ограничением белка.
3. Сочетанная терапия цитостатиками, преднизолоном, гепарином и курантилом (см. гл. “Лечение хронического гломерулонефрита”). Курс лечения проводится длительно (месяцы, годы). Гепарин применяется в стационарных условиях, непрямые антикоагулянты и курантил — амбулаторно.
4. Пульс-терапия метилпреднизолоном (см. гл. “Лечение хронического гломерулонефрита”). Лечение более эффективно при быстро прогрессирующем гломерулонефрите, связанном с системными заболеваниями соединительной ткани. При отсутствии эффекта целесообразно 2-3-кратное проведение пульс-терапии с интервалом 3 дня.
5. Пульс-терапия сверхвысокими дозами циклофосфида (см. гл. “Лечение хронического гломерулонефрита”).
6. Плазмаферез в сочетании с иммунодепрессантами и цитостатиками. Особенно показан при формах заболевания, протекающих с образованием антител к базальной мембране клубочков.
7. Гемодиализ. Применяется при выраженной и длительной олигоанурии, гиперазотемии, гиперкалиемии.
8. Симптоматическая гипотензивная, диуретическая терапия.
9. Пересадка почки.

Эффективность лечения быстро прогрессирующего гломерулонефрита, к сожалению, невелика.

Лечение хронического гломерулонефрита

Хронический гломерулонефрит — хроническое иммуновоспалительное заболевание обеих почек с первоначальным и преимущественным поражением клубочков, последующим вовлечением в патологический процесс остальных структур почки и прогрессирующим течением, в результате чего развиваются нефросклероз и почечная недостаточность.

Лечебная программа при хроническом гломерулонефрите.

1. Режим.
2. Этиологическое лечение.
3. Лечебное питание.
4. Патогенетическое лечение (глюкокортикоидами, цитостатиками, НПВС, антикоагулянтами и антиагрегантами).
5. Симптоматическое лечение.
6. Фитотерапия.
7. Санаторно-курортное лечение.
8. Диспансеризация.

1. Режим

При хроническом гломерулонефрите следует избегать переохлаждения, чрезмерного физического напряжения, психоэмоционального стресса. Больному запрещается работа в ночное время, в горячих и холодных цехах, не рекомендуются командировки. Целесообразен отдых в течение 1-1.5 ч. При появлении простудных заболеваний необходимо освобождение от работы, соблюдение постельного режима в домашних условиях, при обострении хронического тонзиллита или других очагов носоглоточной инфекции — лечение пенициллином, эритромицином, при выписке на работу обязательно следует сделать контрольный анализ мочи.

Больные с обострением хронического гломерулонефрита должны быть госпитализированы в нефрологическое или терапевтическое отделение с соблюдением постельного режима до улучшения общего состояния, исчезновения экстраренальных симптомов, улучшения анализа мочи.

При развитии ХПН рекомендуется наиболее щадящий режим.

2. Лечебное питание

Диета больного хроническим гломерулонефритом зависит от клинической формы заболевания и наличия или отсутствия ХПН. В этом разделе обсуждается диета при отсутствии ХПН. О лечебном питании при ХПН см. в гл. “Лечение хронической почечной недостаточности”.

При хроническом гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом (латентная форма) в периоде ремиссии можно назначить общий стол с 10 г поваренной соли в сутки. Для улучшения вкусовых качеств разрешаются в небольших количествах горчица, перец, лук, чеснок, уксус, хрен. Диета должна содержать физиологические количества белков, жиров, углеводов, минеральных веществ и должна быть витаминизирована.

Аналогичной является также диета при гематурической форме хронического гломерулонефрита.

При гипертонической форме хронического гломерулонефрита рекомендуется ограничение поваренной соли до 6-8 г в сутки. Перечень разрешаемых продуктов соответствует таковому в диете № 7, можно рекомендовать диету № 10. Таким образом, это преимущественно молочно-растительная диета с включением картофеля, большого количества овощей, фруктов, разрешаются также нежирное мясо, рыба. При упорной и стойкой артериальной гипертензии проводятся разгрузочные дни (фруктово-рисовые, картофельные, овощные и др.), что способствует снижению АД.

При очень стойкой артериальной гипертензии количество поваренной соли можно уменьшить до 3-5 г в сутки. Полное исключение соли из диеты на длительный срок может привести к электролитным нарушениям (гипохлоремии, гипонатриемии) и вызвать ухудшение функции почек.

При нефротической форме хронического гломерулонефрита назначается диета № 7, при этом количество соли ограничивается до 3 г в сутки с учетом содержания ее в продуктах питания, используется специальный “почечный” хлеб без добавления соли. Количество белков в диете по современным представлениям должно составлять 1 г на 1 кг массы тела больного. Количество употребляемой жидкости в течение суток, учитывая жидкие блюда, не должно превышать 600-800 мл и зависит от величины суточного диуреза и динамики отеочного синдрома. Фактически количество выпитой в течение суток жидкости не должно превышать суточный диурез более чем на 200-300 мл, учитывая физиологические потери жидкости через органы дыхания, кожу, ЖКТ. В рацион обязательно включаются обладающие мочегонным действием арбуз, тыква, дыня, виноград, бананы. Более подробно о диете при нефротической форме гломерулонефрита см. в гл. “Лечение нефротического синдрома”.

При смешанной форме хронического гломерулонефрита назначается диета № 7 с учетом особенностей, изложенных при опи-

сании диеты при нефротической и гипертонической формах, т.е. наличия артериальной гипертензии и отеков и связанной с этим необходимостью ограничения потребления соли и воды.

Перечень продуктов, разрешаемых к употреблению в диете № 7, приведен в гл. "Лечение острого гломерулонефрита".

3. Этиологическое лечение

Этиологическое лечение возможно, к сожалению, лишь у небольшого числа больных. Этиологическое лечение назначается на ранней стадии постстрептококкового нефрита и при нефрите, связанном с инфекционным эндокардитом, и заключается в применении антибиотиков (прежде всего пенициллина и полусинтетических его препаратов) и тщательной санации всех очагов инфекции.

В редких случаях алкогольного хронического гломерулонефрита прекращение приема алкоголя приводит к улучшению состояния больных и купированию заболевания.

В большинстве случаев хронического гломерулонефрита этиологическое лечение существенной роли не играет или невозможно.

4. Патогенетическое лечение

Патогенетическое лечение хронического гломерулонефрита оказывает влияние на основной механизм развития заболевания — аутоиммунный воспалительный процесс и способно, таким образом, значительно повлиять на течение и прогноз ХГН.

Н. А. Мухин и И. Е. Тареева (1991), учитывая серьезность современной патогенетической терапии нефрита, возможность различных ее осложнений, рекомендуют перед началом лечения:

- 1) оценить тяжесть поражения почек и степень активности процесса;
- 2) обосновать диагноз обострения хронического нефрита;
- 3) оценить результаты предшествующего лечения;
- 4) решить деонтологические проблемы, связанные с полом и возрастом;
- 5) при возможности выполнения пункционной биопсии почек уточнить морфологический вариант гломерулонефрита.

Механизм действия средств патогенетической терапии изложен в гл. "Лечение острого гломерулонефрита". Следует еще раз напомнить, что патогенетическое лечение оказывает влияние на повреждение базальной мембраны и мезангия иммунными комплексами и антителами; на выделение медиаторов воспаления и активность кининовой системы; на изменения внутрисосудистой коагуляции; на функцию фагоцитоза.

4.1. Лечение глюкокортикоидами

Показаниями для глюкокортикоидной терапии являются:

- нефротическая форма хронического гломерулонефрита длительностью не более 2 лет; при этом лучшие результаты наблюдаются при редких рецидивах нефротического синдрома, худшие — при непрерывно персистирующей активности нефрита;
- латентная форма хронического гломерулонефрита (форма с изолированным мочевым синдромом) длительностью не более 2 лет в стадии обострения с выраженной протеинурией и тенденцией к развитию нефротического синдрома.

Глюкокортикоиды наиболее эффективны при следующих морфологических вариантах хронического гломерулонефрита: "минимальные" изменения, мембранозный гломерулонефрит, мезангиопролиферативный и мезангиомембранозный гломерулонефрит. Они также более эффективны при гиповолемическом варианте нефротического синдрома с высокой активностью ренина плазмы (И. Е. Тареева, 1995). Глюкокортикоиды не эффективны при мезангиокапиллярном, пролиферативно-фибропластическом гломерулонефрите и фокально-сегментарном гломерулосклерозе и дают небольшой эффект при пролиферативно-мембранозном гломерулонефрите.

Н. А. Мухин и И. Е. Тареева (1991) считают, что оптимальным является назначение преднизолона в дозе 1 мг/кг ежедневно в течение 2 месяцев с постепенным медленным снижением дозы и переходом на поддерживающую терапию.

Согласно данным М. Я. Ратнер и Л. С. Бирюковой (1992), суточная доза преднизолона составляет 60–80 мг, курс лечения длится от 4–8 недель до 3–6 месяцев. Начинают лечение с 10–20 мг в сутки, затем в течение 4–6 дней дозу увеличивают до оптимальной суточной. В такой дозе лечение продолжается 3–4 недели, после чего препарат постепенно отменяют, уменьшая его дозу на $1/2$ –1 таблетку (2,5–5 мг) каждые 2–3 дня. Курс лечения при необходимости повторяют через 3–6–12 месяцев. Дозы преднизолона менее 50 мг в сутки малоэффективны.

При высокой активности хронического гломерулонефрита, резко выраженных явлениях нефротического синдрома, быстро прогрессирующем течении показана пульс-терапия метилпреднизолоном (метипредом, солугедролом) — ежедневно внутривенно капельно вводится 1000 мг препарата в течение 3 дней с последующим переходом на дозу преднизолона, которую больной получал до пульс-терапии.

При лечении глюкокортикоидами следует помнить и вовремя диагностировать побочные действия препаратов (см. гл. "Лечение бронхиальной астмы").

Глюкокортикоиды противопоказаны при гипертонической и смешанной формах хронического гломерулонефрита, при хроническом нефрите в стадии ХПН.

4.2. Лечение цитостатиками

Показания для лечения цитостатиками:

- нефротическая форма хронического гломерулонефрита при отсутствии эффекта от лечения глюкокортикоидами, а также при развитии побочных явлений глюкокортикоидной терапии или при развитии глюкокортикоидной зависимости; добавление в этих случаях к преднизолону цитостатиков позволяет снизить дозу преднизолона и, следовательно, уменьшить выраженность его побочных явлений и преднизолонозависимость;
- смешанная форма хронического гломерулонефрита (сочетание нефротического синдрома и выраженной артериальной гипертензии).

Цитостатики эффективны при тех же морфологических вариантах, что и преднизолон, и кроме того, при мезангиокапиллярном варианте, при котором от преднизолона эффекта нет.

Т. Н. Краснова и Е. М. Шилов (1993) отметили положительный результат лечения цитостатиками при фокально-сегментарном гломерулонефрите (гломерулосклероз начинается исключительно в юкстамедуллярных нефронах, в процесс вовлекаются отдельные клубочки — фокальные изменения, в них склерозируются отдельные сегменты сосудистого пучка — сегментарные изменения) у 66% больных. Положительные результаты получены даже при фибропластическом гломерулонефрите.

Применяются следующие цитостатики: антимаболиты (имуран, азатиоприн, 6-меркаптопурин), алкилирующие агенты (хлорбутин, лейкеран, циклофосфамид), циклоспорин (сандиммун).

Азатиоприн (имуран) и *меркаптопурин* назначают по 2-3 мг на 1 кг массы больного (150-200 мг в сутки), *циклофосфамид* — по 1.5-2 мг/кг (100-150 мг в сутки), *лейкеран* — по 0.2 мг/кг в течение 4-8-10 недель. В дальнейшем рекомендуется поддерживающая терапия в суточной дозе, равной $\frac{1}{2}$ или $\frac{1}{3}$ этой дозы, на протяжении 6-12 месяцев.

При лечении цитостатиками возможны тяжелые осложнения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, геморрагический цистит, азооспермия.

Для уменьшения побочных явлений цитостатики рекомендуются назначать в сочетании с преднизолоном (20-30 мг в сутки) и со средствами, усиливающими лейкопоз (нуклеиновокислый натрий, лейкоген, пентоксил).

М. Я. Ратнер (1978, 1980) рекомендует следующие дозы цитостатиков при комбинированной терапии с преднизолоном: 30 мг преднизолона + 0.15-0.2 мг/кг хлорбутина или 30 мг преднизолона + 1.0-2.5 мг/кг азатиоприна или 30 мг преднизолона + 1.5-2.5 мг/кг циклофосфамида.

Сочетанное применение умеренных доз преднизолона с цитостатиками по эффективности не уступает массивной кортикостероидной терапии и имеет преимущества по сравнению с последней: меньше выражены побочные действия препаратов, ремиссии более стойкие, рецидивы возникают реже, наблюдаются лучшие результаты ближайших исходов хронического гломерулонефрита.

В последние годы для лечения наиболее тяжелого и быстро прогрессирующего нефротического варианта гломерулонефрита применяется пульс-терапия сверхвысокими дозами циклофосфамида. Препарат вводится внутривенно капельно по 10-20 мг/кг 1 раз в 4 недели.

В 1994 г Т. Н. Краснова, Е. М. Шилов, И. Е. Тареева опубликовали результаты лечения этим методом 44 больных нефротической формой хронического гломерулонефрита. Пульс-терапия циклофосфамидом была эффективна у 59% больных, в том числе у половины пациентов, резистентных к традиционным методам лечения. 89% больных хорошо перенесли лечение. Хороший отдаленный результат наблюдается у больных с нормальным уровнем креатинина и длительностью болезни не более 2 лет. Хороший эффект получен при мембранозном, мезангиопролиферативном и мезангиокапиллярном нефрите, менее выражен эффект при фокально-сегментарном гломерулярном склерозе и фибропластическом гломерулонефрите. Для достижения положительного терапевтического эффекта необходимо длительное лечение (не менее 6 г циклофосфамида в течение 6 месяцев и более). Недостаточное по продолжительности лечение резко ухудшает прогноз, особенно у больных с повышенным уровнем креатинина.

С. Ponticelli (1984) предложил следующую схему приема глюкокортикоидов и цитостатиков (в чередовании). В течение первых трех дней первого месяца лечения внутривенно вводится метилпреднизолон по 1 г, в последующие 27 дней *метилпреднизолон* применяется внутрь в суточной дозе 0.4 мг/кг, т.е. 28 мг при массе тела 70 кг; второй месяц больной принимает только *хлорамбуцил* (лейкеран) в дозе 0.2 мг/кг, т.е. 14 мг препарата при массе тела 70 кг.

И. Е. Тареева (1995) предлагает использовать следующую сочетанную схему пульс-терапии: в первый день внутривенно капельно вводится 800-1200 мг циклофосфамида и 1000 мг метилпреднизолона, в течение двух последующих дней — только метилпреднизолон.

В последние годы для лечения нефротического варианта хронического гломерулонефрита стали применять иммунодепрессант *циклоспорин* (сандиммун). Препарат снижает продукцию интерлейкина-2 и других цитокинов активированными Т-лимфоцитами. Назначается циклоспорин в дозе 5-7 мг/кг в сутки (D. Faulds, 1993). Препарат более эффективен при нефротическом синдроме с минимальным типом морфологических изменений, чем при фокально-сегментарном гломерулосклерозе и мембранозном нефри-

те. При почечной недостаточности лечение циклоспорином не рекомендуется.

Циклоспорин рассматривается как препарат второго ряда и назначается при рефрактерности заболевания к остальным методам лечения. Циклоспорин дает ряд побочных эффектов (гипертрихоз, гиперплазия, повышение уровня креатинина в крови), для предупреждения которых рекомендуется мониторинг уровня препарата в крови.

4.3. Лечение антикоагулянтами и антиагрегантами

Гепарин уменьшает внутрисосудистую гемокоагуляцию, агрегацию тромбоцитов, обладает противовоспалительным, антидепрессантным и диуретическим действием, способен понижать АД.

Показания к назначению гепарина:

- нефротическая форма хронического гломерулонефрита (при клубочковой фильтрации не менее 35 мл/мин) при отсутствии эффекта от лечения глюкокортикоидами и цитостатиками;
- хронический гломерулонефрит с выраженными отеками, умеренной артериальной гипертензией (АД не выше 160/90 мм рт. ст.), а также при начинающейся почечной недостаточности;
- склонность к тромбозам при хроническом гломерулонефрите.

Гепарин вводится под кожу живота по 5000-10,000 ЕД 4 раза в день в течение 6-8 недель с последующим постепенным снижением дозы и отменой препарата. Лечение гепарином проводится под контролем времени свертывания крови (не следует стремиться к увеличению его более чем в 2 раза по сравнению с исходной величиной).

После лечения гепарином можно использовать антикоагулянты непрямого действия (фенилин, пелентан и др.) в дозе, поддерживающей протромбиновый индекс на уровне 50-60% в течение 1-2 месяцев. Гораздо чаще используются антиагреганты, наиболее часто *курантил* в суточной дозе 225-400 мг (возможно повышение суточной дозы до 600-800 мг), длительность курса — 8-12 месяцев и более. Курантил можно назначать практически при всех формах хронического гломерулонефрита, кроме гематурической.

Противопоказаниями к назначению антикоагулянтов и антиагрегантов являются геморрагические диатезы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Гепарин противопоказан при клубочковой фильтрации менее 35 мл/мин.

4.4. НПВС

НПВС ингибируют почечную циклооксигеназу и уменьшают синтез провоспалительных простагландинов, снижают обеспечение

воспалительного очага энергией, обладают мягким иммунодепрессантным эффектом, уменьшают агрегацию тромбоцитов и отложение фибрина в клубочковых капиллярах, снижают проницаемость базальной мембраны, что значительно уменьшает протеинурию.

Наряду с указанными положительными эффектами НПВС снижают клубочковую фильтрацию, почечный плазматок, уменьшают экскрецию натрия с мочой и повышают АД (М. Я. Ратнер, 1978; С. И. Рябов, 1980). В связи с этим показания к лечению НПВС при нефритах значительно сузились.

НПВС эффективны при минимальных и пролиферативных изменениях в почечных клубочках, протекающих с умеренно выраженным нефротическим синдромом.

Показания к назначению НПВС при ХГН:

- латентная форма хронического гломерулонефрита с протеинурией от 0.3 до 0.5 г в сутки с умеренной эритроцитурией при сохраненной функции почек и нормальном АД;
- нефротическая форма хронического гломерулонефрита, умеренно выраженная (содержание общего белка в крови не менее 55 г/л, альбуминов не менее 30 г/л), когда в течение короткого времени желательнее снизить протеинурию или невозможно провести лечение глюкокортикоидами и цитостатиками; при этом не должно быть больших отеков.

Индометацин вначале назначается в суточной дозе 50 мг (1 таблетка по 0.025 г 2 раза в день после еды), затем каждые 4 дня доза увеличивается на 25 мг в сутки и доводится до 150 мг в сутки. При снижении клубочковой фильтрации до величины меньше 40 мл в минуту и повышении содержания в крови креатинина индометацин немедленно отменяют. Индометацин желательнее запивать молоком для уменьшения явлений повреждения слизистой оболочки желудка.

Вместо индометацина можно применять бруфен (ибупрофен), он меньше раздражает желудок. Начальная доза бруфена составляет 400 мг в сутки (1 таблетка по 0.2 г 2 раза в день), затем доза увеличивается на 200 мг 1 раз в 4 дня и доводится до 1200 мг в сутки.

Лечение индометацином или бруфеном в максимальных дозах проводят в течение 3-6 недель, затем, если протеинурия снижается более чем в 10 раз по сравнению с исходной, дозу препарата снижают (отменяют 1 таблетку каждые 3-6 дней), доведя до 1-2 таблеток в день. Если на этой дозе протеинурия не возрастает, то ее можно принимать несколько месяцев. Если через 4-6 месяцев от момента достижения минимальной дозы протеинурия не увеличивается, то препарат принимают через день.

НПВС часто вызывают побочные эффекты: развитие эрозивного гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии (см. гл. "Лечение ревматоидного артрита").

При появлении этих осложнений лечение прекращается. При лечении НПВС необходимо контролировать АД, уровень креатинина в крови, величину протеинурии, клубочковую фильтрацию. НПВС противопоказаны больным ХГН с выраженным отечным синдромом, артериальной гипертензией, почечной недостаточностью.

4.5. Лечение аминокислотными соединениями

Препараты 4-аминокислотного ряда (резохин, делагил, хлорохин, плаквенил) оказывают умеренное иммунодепрессантное действие, стабилизируют лизосомальные мембраны, уменьшают выход из лизосом протеолитических ферментов, ингибируют синтез провоспалительных простагландинов, уменьшают агрегацию тромбоцитов.

Показанием к назначению аминокислотных соединений является хронический гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом.

Обычно назначают делагил в таблетках по 0.25 г или плаквенил в таблетках по 0.2 г по 1 таблетке 1 раз в день длительно (8-12 месяцев и более). В ходе лечения необходимо контролировать анализ крови (возможна лейкопения), исследовать преломляющие среды глаза щелевой лампой и состояние сетчатки офтальмоскопией (возможна ее дегенерация).

4.6. Пассивная иммунотерапия анти-HLA-антителами

Пассивная иммунотерапия анти-HLA-антителами также оказывает иммунодепрессантное действие, при этом уменьшаются количество В-лимфоцитов и продукция противпочечных аутоантител, значительно увеличивается диурез, снижается протеинурия, проявляется также иммунорегулирующий эффект.

Показаниями к пассивной иммунотерапии анти-HLA-антителами являются нефротическая форма хронического гломерулонефрита и нефротический синдром другого генеза. В качестве лечебного препарата, содержащего анти-HLA-антитела, используется сыворотка, полученная от женщин, сенсибилизация которых к HLA-антигенам явилась результатом предшествующих беременностей, несовместимых по системе HLA. Курс лечения состоит из 2-4 внутривенных введений плазмы, каждое объемом не более 225 мл.

4.7. Эфферентная терапия

При тяжелых обострениях хронического гломерулонефрита, высокой активности воспалительного процесса применяются методы эфферентной терапии: плазмаферез и гемосорбция.

Плазмаферез проводят 1-2 раза в неделю с изъятием за один сеанс 1½-2 л плазмы. Плазмаферез способствует значительному снижению содержания иммунных комплексов, иммуноглобулинов,

медиаторов воспаления. Противопоказаниями к плазмаферезу являются сердечно-сосудистая недостаточность, анемия, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом.

Гемосорбция способствует дезинтоксикации организма и в определенной степени вызывает иммунодепрессантный эффект. Проводится 1-2 раза в неделю.

4.8. Комбинированная терапия

При тяжелых формах ХГН (мембранозный, пролиферативно-мембранозный), резистентных к лечению вышеизложенными методами, упорном нефротическом синдроме, быстро прогрессирующем гломерулонефрите рекомендуется четырехкомпонентная комбинированная терапия, состоящая из цитостатика, антикоагулянта, антиагреганта и преднизолона. Эта терапия особенно эффективна при нефротически-гипертонической форме ХГН: положительный эффект наблюдается у 50% больных.

В четырехкомпонентной терапии рекомендуются следующие дозы препаратов:

- цитостатики (имуран или циклофосфамид) — 2-3 мг/кг в сутки;
- преднизолон — 20-40 мг в сутки; в последнее время рекомендуется включение больших доз преднизолона — 60-100 мг в сутки в течение 6-8 недель с последующим снижением дозы;
- гепарин — 20,000 ЕД в сутки;
- курантил — 400-600 мг в сутки.

Лечение в названных оптимальных дозах продолжается в течение 6-8 недель с последующим постепенным снижением доз компонентов схемы. Вместо циклофосфамида можно включить лейкеран в дозе 0.2 мг/кг в сутки.

Метод комбинированной терапии способствует значительному улучшению при мезангиопролиферативном гломерулонефрите, а также при фибропластических изменениях в клубочках. Этот метод эффективен при нефротической и смешанной формах и неэффективен при гипертонической.

5. Симптоматическое лечение

5.1. Лечение артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия значительно ухудшает прогноз при хроническом гломерулонефрите, способствуя прогрессированию склеротических изменений и ускоряя наступление ХПН. Стойкое повышение систолического (160 мм рт. ст. и выше) и особенно диастолического АД (95 мм рт. ст. и выше) требует гипотензивной терапии.

Основным в лечении артериальной гипертензии является:

1. Ограничение соли в пищевом рационе больного до 3-5 г в сутки.

2. Соблюдение постельного режима при высоком АД.

3. Применение гипотензивных препаратов. У больных ХГН отмечается смешанный характер артериальной гипертензии, т.е. кроме низкоренинного объемзависимого механизма в повышении АД принимает участие и значительное повышение периферического сопротивления, поэтому в лечении почечной артериальной гипертензии применяются как салуретики, так и симпатолитики и антагонисты кальция.

Вначале назначаются диуретики: *гипотиазид* (начальная доза — 25 мг в сутки, максимальная суточная доза — 150 мг), эффективны также *бринальдикс* (от 20 до 60 мг в сутки), *хлорталидон* или *гигротон* (от 25 до 100 мг в сутки), *ренез* (0.5-2 мг в сутки).

Однако при почечной недостаточности, при уровне креатинина в крови выше 0.22 ммоль/л вышеназванные тиазидные препараты не всегда вызывают натрийурез. В таких случаях показан *фуросемид*, который к тому же увеличивает почечный кровоток, или *урегит* (этакриновая кислота). Фуросемид применяют в суточной дозе 20-320 мг, урегит — в суточной дозе 25-200 мг.

Дозы салуретиков (диуретиков) зависят от выраженности артериальной гипертензии и динамики снижения АД при повышении доз.

Вместе с салуретиками применяются также калийсберегающие диуретики — антагонисты альдостерона: *верошпирон* (альдактон) в суточной дозе 50-100 мг (обычно в два приема из-за кратковременности действия) или *триамтерен* в той же дозе. При тяжелой почечной недостаточности калийсберегающие диуретики не показаны из-за опасности гиперкалиемии и метаболического ацидоза.

При лечении салуретиками следует помнить о возможности развития гипокалиемии, гипохлоремии, гиперурикемии (о диагностике и лечении этих нарушений см. в гл. "Лечение недостаточности кровообращения").

4. При отсутствии эффекта от салуретиков целесообразно добавить к ним β -адреноблокаторы, которые снижают минутный объем крови и продукцию ренина (она может повыситься при лечении салуретиками). Рекомендуются *пропранолол* (анаприлин, индерал, обзидан) по 10-20 мг 3 раза в день, *тразикар* по 10-20 мг в сутки, *вискен* по 10-15 мг в сутки.

При отсутствии эффекта через 1-2 недели дозы β -блокаторов повышаются: анаприлина — до 160-240 мг в сутки, тразикара — до 120-160 мг в сутки, вискена — до 30-40 мг в сутки. После достижения гипотензивного эффекта дозы постепенно снижают.

β -Адреноблокаторы не влияют на почечный кровоток и функцию почек, но в отдельных случаях отмечается небольшое

снижение функции, поэтому при тяжелой почечной недостаточности они противопоказаны.

5. При развитии почечной недостаточности лечение мощными салуретиками целесообразно сочетать с приемом *допегита* (метилдофа) — симпатолитика преимущественно центрального действия. Препарат снижает периферическое сопротивление, сердечный выброс, уменьшает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в то же время он увеличивает почечный кровоток и клубочковую фильтрацию. Начальная доза препарата составляет 500 мг в сутки (1 таблетка по 0.025 г 2 раза в день), при отсутствии эффекта доза постепенно повышается до 750-1500 мг в сутки.

Вместо допегита можно применять клофелин или гемитон в комбинации с диуретиками. Клофелин является симпатолитиком центрального действия, снижает сердечный выброс и периферическое сопротивление; в отличие от допегита не влияет на почечную гемодинамику. Начальная доза препарата составляет 0.15 мг в сутки, максимальная суточная доза — 2.4 мг. При необходимости прекратить прием препарата дозу снижают постепенно, в течение 7-10 дней, так как возможен синдром отмены с резким повышением АД.

6. Для лечения артериальной гипертензии у больных ХГН можно применять препарат симпатолитического действия *резерпин* в сочетании с диуретиками. Препарат снижает периферическое сопротивление, не влияя на почечную гемодинамику. Начальная суточная доза препарата составляет 0.1-0.2 мг, максимальная — 0.25-0.5 мг. Существуют патентованные комбинированные препараты, содержащие резерпин и салуретики, — *бринердин*, *кристепин*, *адельфан-эзидрекс*, которые назначаются по 1 таблетке 1-3 раза в день в зависимости от уровня АД.

7. Эффективным симпатолитиком преимущественно центрального действия является *октадин* (гуанетидин, изобарин, исмелин), который назначается вместе с салуретиками. Начальная доза препарата составляет 10-25 мг, максимальная доза — 75-100 мг. Октадин наряду со значительным снижением АД уменьшает регионарный кровоток в сердце, печени, головном мозге и почках, поэтому не показан больным с выраженной ХПН. Следует помнить о возможном ортостатическом коллапсе при лечении октадином (во избежание коллапса необходимо после приема препарата лежать около 2 ч и повышать дозу постепенно). Лечение октадином назначается обычно при выраженной артериальной гипертензии при отсутствии почечной недостаточности.

8. При артериальной гипертензии на почве ХПН эффективен также постсинаптический α_1 -блокатор *празозин*, особенно в сочетании с диуретиками — тиазидами. Начальная доза празозина составляет 1 мг в сутки, максимальная — 10-20 мг в сутки.

9. К препаратам прямого сосудорасширяющего действия, применяемым при почечной артериальной гипертензии, относится *гидралазин* (он повышает почечный кровоток и клубочковую

филтратцию, показан при почечной недостаточности). Он назначается в начальной дозе 12.5-25 мг в сутки, затем суточную дозу можно постепенно увеличить до 100-200-400 мг. Однако большие дозы препарата вызывают много побочных действий (тахикардия, волчаночноподобный синдром, гастрит и др.). Как правило, апрессин (гидралазин) сочетают с диуретиками, резерпином или применяют в составе комбинированного препарата адельфана-эзидрекса. В последние годы стали применяться *антагонисты кальция*, предпочтение отдается верапамилу, так как он улучшает кровообращение в почках. Препарат назначается в дозе 0.02-0.04 г 3-4 раза в день.

10. При стойкой артериальной гипертензии можно рекомендовать ингибитор АПФ — *каптоен* (каптоприл) в суточной дозе от 25 до 100 мг.

Н. А. Мухин и И. Е. Тареева (1985) рекомендуют следующие этапы лечения артериальной гипертензии при хроническом гломерулонефрите:

1. Ограничение натрия и назначение диуретиков (гипотиазид, при почечной недостаточности — фуросемид); при необходимости применяют калийсберегающие диуретики.
2. В сочетании с диуретиками назначаются: β -адреноблокаторы (обзидан, индерал и др.); допегит (при почечной недостаточности), гемитон или резерпин.
3. Гидралазин или апрессин (в сочетании с диуретиками или β -блокаторами); празозин.
4. Октадин (гуанетидин, изобарин, октатензин) при отсутствии почечной недостаточности.

При почечной недостаточности схема гипотензивной терапии должна быть следующей: фуросемид, β -блокаторы или метилдофа; гидралазин.

Следует подчеркнуть, что симпатолитики (допегит, клофелин, резерпин, октадин) задерживают натрий и воду и должны сочетаться с диуретиками. При тяжелой артериальной гипертензии целесообразно подключение к лечению ингибиторов АПФ.

Подробно о механизме действия, побочных эффектах и методике лечения гипотензивными средствами см. в гл. "Лечение артериальной гипертензии".

При развитии гипертонического криза лечение производится внутривенным введением натрия нитропруссид, диазоксида, дибазола, клофелина, рауседила, фуросемида (см. гл. "Лечение гипертонического криза").

5.2. Лечение отечного синдрома

Отеки при хроническом гломерулонефрите связаны с гипоальбуминемией и резким снижением способности почек выделять натрий и воду. Основными направлениями лечения отечного синдрома при хроническом гломерулонефрите являются:

1. Соблюдение постельного режима при выраженных отеках.
2. Ограничение в диете поваренной соли до 0.5-2-3 г в сутки (в зависимости от выраженности отеков).
3. Оптимальное количество белка в диете (не менее 1 г/кг в сутки).
4. Применение мочегонных средств (см. гл. "Лечение острого гломерулонефрита").

При развитии выраженной ХПН препаратом выбора является фуросемид, так как тиазидные диуретики малоэффективны, а лечение верошпироном и триамтереном нецелесообразно в связи со способностью антагонистов альдостерона вызывать гиперкалиемию.

О побочных эффектах и механизме действия мочегонных средств см. в гл. "Лечение недостаточности кровообращения".

5. При выраженных отеках рекомендуются разгрузочные дни (см. гл. "Лечение острого гломерулонефрита").

6. При гипоальбуминемии и гипопроteinемии показано внутривенное вливание альбумина, плазмы.

7. При выраженных отеках, рефрактерных к лечению, производится ультрафилтратция крови (гемодиализ в режиме ультрафилтратции), при этом за одну 2-3-часовую процедуру удаляется до 2-3 л жидкости.

8. При небольших отеках можно получить эффект при лечении мочегонными растениями.

5.3. Лечение гематурического синдрома

См. гл. "Лечение острого гломерулонефрита".

6. Фитотерапия

Фитотерапия при хроническом гломерулонефрите оказывает противовоспалительное, антикоагулянтное, гипотензивное, десенсибилизирующее, дезинтоксикационное, мочегонное действие без существенной потери калия с мочой, а также нормализует проницаемость капилляров почечных клубочков.

Приведенные ниже растения обладают прежде всего мочегонным эффектом, в связи с чем рекомендуются преимущественно при наличии умеренно выраженного отечного синдрома.

Настой листьев березы. 2 чайные ложки измельченных листьев заливают 200 мл кипящей воды, настаивают в течение 30 мин, фильтруют через марлю, добавляют к фильтрату на кончике чай-

ной ложки натрия гидрокарбонат и пьют по $\frac{1}{4}$ стакана 4 раза в день.

Настой березовых почек. 10 г ($\frac{1}{2}$ столовой ложки) почек березы помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл горячей кипяченой воды, накрывают крышкой и нагревают в кипящей воде (на водяной бане) в течение 15 мин, охлаждают в течение 45 мин при комнатной температуре, процеживают, оставшееся сырье отжимают в фильтрат. Объем полученного настоя доводят кипяченой водой до 200 мл. Принимают по $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ стакана 2-3 раза в день в теплом виде за 20 мин до еды.

Отвар листьев брусники. 2 столовые ложки измельченных листьев (6 г) помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл горячей кипяченой воды, накрывают крышкой и нагревают в кипящей воде (на водяной бане) в течение 30 мин, охлаждают при комнатной температуре в течение 10 мин, фильтруют через марлю; в фильтрат отжимают оставшееся сырье и доводят объем фильтрата до 200 мл. Принимают по $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ стакана 2-3 раза в день.

Настой цветков бузины черной. Обладает мочегонным, потогонным, отхаркивающим, противовоспалительным действием. 5 г (1 столовая ложка) цветков бузины помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл горячей кипяченой воды и далее готовят настой так же, как настой березовых почек. Принимают по $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ стакана 2-3 раза в день.

Настой цветков василька. 1 столовая ложка цветков заливается в эмалированной посуде 200 мл горячей кипяченой воды и далее настой готовится так же, как настой березовых почек. Принимается по 1-2 столовые ложки 3-4 раза в день.

Настой травы горца птичьего (спорыша). Обладает мочегонным действием, а также способствует выведению с мочой оксалатов, препятствует образованию камней в мочевыводящих путях, вызывает противовоспалительный эффект. 15 г (3 столовые ложки) травы помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл горячей кипяченой воды и далее настой готовят так же, как настой березовых почек. Принимают по $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ стакана 2-3 раза в день перед едой.

Отвар корня лопуха большого. 10 г (1 столовая ложка) корня помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл горячей кипяченой воды и далее готовят так же, как отвар листьев брусники. Принимают по $\frac{1}{2}$ стакана в теплом виде 2-3 раза в день.

Настой листьев почечного чая (ортосифона). 7-10 г листьев (2-3 столовые ложки) помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл горячей кипяченой воды и далее настой готовят так же, как настой березовых почек. Принимают настой по $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ стакана 2-3 раза в день в течение 4-6 месяцев с ежемесячными перерывами на 5-6 дней.

Как правило, лечение лекарственными растениями длится 1-2 месяца и дольше.

Е. А. Ладынина, Р. С. Морозова (1987) рекомендуют применять при лечении хронического гломерулонефрита следующие сборы.

Сбор № 1

Корень аира болотного	1 ч.	2-3 столовые ложки сбора каждый
Лист брусники	3 ч.	вечер заваривают в термосе 0.5 л
Кора дуба	2 ч.	крутого кипятка (суточная дозв),
Трава зверобоя	5 ч.	настаивают в течение 6 ч, проце-
Цветки календулы	3 ч.	живают перед употреблением
Семя льна	2 ч.	через двойной слой марли, при-
Лист мяты	2 ч.	нимают в теплом виде в течение
Лист почечного чая	3 ч.	дня весь настой в 3 приема за 20-
Трава спорыша	4 ч.	30 мин до еды
Трава сушеницы болотной	6 ч.	
Травы чабреца	2 ч.	
Плоды шиповника	2 ч.	

Сбор № 2

Корень влтя	2 ч.	Готовить и принимать так же, как
Трава вероники	5 ч.	сбор № 1
Трава донника	3 ч.	
Трава зверобоя	5 ч.	
Лист крапивы	4 ч.	
Трава пустырника	8 ч.	
Цветки ромашки аптечной	2 ч.	
Трава тысячелистника	2 ч.	
Плоды шиповника	3 ч.	

Входящий в сбор № 2 донник может быть эквивалентом антикоагулянтной терапии (без ее отрицательных последствий).

При наличии артериальной гипертензии можно увеличить в сборах количество пустырника и сушеницы болотной. Указанные сборы можно принимать длительно, чередуя их. Через каждые 2 месяца делают перерывы на 1-2 недели.

Е. П. Шмерко, И. Ф. Мазан (1993) применяют следующие виды фитотерапии: прием внутрь лекарственных сборов; использование свежих ягод, фруктов, свежих соков из листьев, ягод; лечебные ванны; фитоаппликации на пояснично-крестцовую область.

Сбор № 3

Трава астрагала	2 ч.	Сбор смешать, 2-3 столовые ложки залить 500 мл крутого кипятка, настаивать в теплом месте в течение 1 ч, процедить, добавить мед, лимон по вкусу. Принимать в теплом виде по 1/3 стакана 6-8 раз в день
Трава клюквы	1.5 ч.	
Листья березы	2 ч.	
Цветки василька	1.5 ч.	
Листья брусники	2.5 ч.	
Листья земляники	3 ч.	
Листья груши дикой	2 ч.	
Семена овса	5 ч.	
Плоды шиповника (толченые)	5 ч.	
Трава хвоща полевого	1.5 ч.	
Цветки календулы	3 ч.	

Сбор № 4

Трава сушеницы болотной	2.5 ч.	Готовить и принимать так же, как сбор № 3
Листья подорожника	2 ч.	
Листья брусники	2.5 ч.	
Трава горца птичьего	2 ч.	
Цветки календулы	3 ч.	
Трава фиалки трехцветной	2 ч.	
Листья ежевики сизой	1.5 ч.	
Семена овса	5 ч.	
Плоды шиповника (толченые)	5 ч.	

При выраженном обострении хронического гломерулонефрита из сбора № 3 целесообразно исключить траву хвоща полевого в связи с возможным его раздражающим влиянием на почки.

Больным хроническим гломерулонефритом целесообразно применять *свежие соки* из листьев одуванчика, хвоща полевого, подорожника, крапивы, медуницы, цикория. В весенний период рекомендуется использовать сок березы, клена, а также молодые листья березы, настоянные на свежем березовом соке. Такой настой обладает мочегонным и дезинфицирующим действием и помимо этого улучшает трофику почечных лоханок.

В весенний период необходимо использовать *свежие салаты* из молодых листочков крапивы, одуванчика, укропа, медуницы, цикория, заправленные растительным маслом.

В осенне-зимний период, когда свежие растения отсутствуют, необходимо принимать *витаминные настои* шиповника, смородины, черники, клюквы, голубики, малины, крапивы. Эти настои обладают мочегонным действием и обеспечивают организм витамином С.

В соответствии с сезоном больному следует как можно чаще употреблять *свежие ягоды и фрукты* (чернику, землянику, клюкву, голубику, ежевику, смородину, крыжовник, облепиху, арбуз, виноград, яблоки, груши). Они обладают мочегонным действием, обеспечивают организм витаминами.

Лечебные фитованны назначаются больным хроническим гломерулонефритом с использованием следующих сборов (Е. П. Шмерко, И. Ф. Мазан, 1993).

Сбор № 5 (для фитованны)

Корни одуванчика	4 ч.	Сбор перемешать. Взять 100 г смеси и настоять на 1 л крутого кипятка в течение 2 ч. Процедить и добавить в приемлемую лечебную ванну (температура ванны 32-35 °С). Принимать ванну сидя или лежа, не погружая в воду грудной клетки
Корни цикория	4 ч.	
Столбики с рыльцами кукурузы	3 ч.	
Трава сушеницы болотной	5 ч.	
Листья березы	3 ч.	
Листья аира	3 ч.	
Трава ромашки аптечной	4 ч.	
Трава чистотела	4 ч.	
Трава вереска	3 ч.	
Побеги можжевельника	3 ч.	

Продолжительность приема ванны 10-15 мин, после ванны не следует принимать душ, а надо промокнуть тело полотенцем и лечь в постель. Принимают ванны через день. Курс лечения — 10-15 ванн.

Сбор № 6 (для фитованны)

Трава хвоща полевого	4 ч.	Готовить и применять так же, как сбор № 5
Трава ромашки аптечной	4 ч.	
Цветки календулы	6 ч.	
Трава пастушьей сумки	3 ч.	
Семена кориандра	4 ч.	
Кора дуба	3 ч.	
Корни петрушки	4 ч.	
Листья березы	4 ч.	
Побеги ели	6 ч.	
Трава пустырника	5 ч.	

Рекомендуется чередовать с ваннами фитоаппликации на пояснично-крестцовую область (Е. П. Шмерко, И. Ф. Мазан, 1993). Фитоаппликации, как и фитованны, улучшают кровообращение в почках, усиливают эффект других лечебных мероприятий при ХГН, оказывают противовоспалительное и спазмолитическое действие.

Сбор № 7 (для фитоаппликации)

Солома овса	8 ч.
Трава сушеницы	5 ч.
Листья липы	4 ч.
Трава календулы	5 ч.
Листья березы	4 ч.
Трава кровохлебки	4 ч.
Листья мать-и-мачехи	3 ч.
Трава хвоща полевого	3 ч.
Листья подорожника	3 ч.
Листья лопуха большого	3 ч.

Сбор перемешать. Взять необходимое для аппликации количество сырья (для фитоаппликации толщиной 4-6 см на каждый квадратный сантиметр поверхности тела требуется до 50 г сбора), поместить его в эмалированную посуду и залить горячей водой на 1 ч. Слить воду и отжать сырье таким образом, чтобы оно осталось хорошо увлажненным. Сырье разложить равномерным слоем на льняной ткани или марле, завернуть ее и наложить фитоаппликацию на область почек. Температура компресса 38-42 °С. Процедуру следует принимать лежа. Поверх компресса накладывается клеенка и одеяло. Длительность приема процедуры 40-50 мин, после чего необходимо оставаться в постели или в удобном кресле 2-3 ч. Лучше всего делать фитоаппликации на ночь. На курс лечения назначают 10-15 процедур, чередуя их с лечебными ваннами.

Сбор № 8 (для фитоаппликации)

Трава донника лекарственного	3 ч.
Листья земляники	4 ч.
Листья березы	3 ч.
Листья тополя	3 ч.
Трава зверобоя	5 ч.
Листья дуба	5 ч.
Трава сушеницы	4 ч.
Трава календулы	5 ч.
Трава мяты перечной	4 ч.

Приготовление и применение сбора № 8 такие же, как сбора № 7. Фитоаппликации противопоказаны в периоде обострения ХГН.

При выявлении у больного ХГН хронического тонзиллита и гайморита и установлении причинной связи обострения ХГН с хроническим гайморитом целесообразны фитоаппликации на область гайморовых пазух (Е. П. Шмерко, И. В. Мазан, 1993).

Сбор № 9 (для фитоаппликации)

Листья подорожника	5 ч.
Трава клевера	3 ч.
Трава календулы	5 ч.
Трава зверобоя	4 ч.
Трава донника	6 ч.
Листья мать-и-мачехи	4 ч.

Сырье перемешать и поместить в эмалированную посуду (расчет количества — см. сбор № 7), залить теплой водой на 30 мин. Затем жидкость слить, а сырье рассыпать ровным слоем по марле, завернуть ее и, слегка отжав лишнюю жидкость, наложить на область носа и гайморовых пазух. Сверху в целях сохранения тепла наложить клеенку и полотенце. На курс лечения обычно требуется 7-10 процедур. При наличии гнойного содержимого в области гайморовых пазух уже после третьего сеанса начинается обильное отхождение слизисто-гнойного содержимого, что длится около недели, после чего следует вставлять в каждый носовой ход турунды, смоченные свежим соком или настоем зверобоя.

При развитии артериальной гипертензии целесообразно чередовать почечные настои, описанные выше, с настоями, снижающими АД.

Сбор № 10 (при артериальной гипертензии)

Трава бараинка малого	2.5 ч.
Трава сушеницы болотной	4 ч.
Листья брусники	2.5 ч.
Трава хвоща полевого	2 ч.
Листья березы	2 ч.
Плоды укропа	0.5 ч.
Трава мелиссы	3 ч.
Семена овса	5 ч.
Цветки или плоды боярышника	5 ч.
Корневище и корни синюхи голубой	2.5 ч.
Плоды шиповника (толченые)	5 ч.

Две столовые ложки сбора № 10 залить 500 мл крутого кипятка, настаивать в теплом месте в течение 1 ч, процедить, добавить по вкусу мед, лимон. Принимать в теплом виде по 1/4 стакана 8-10 раз в день.

Одновременно с приемом этого сбора внутрь целесообразно принимать лечебные фитованны гипотензивного действия.

Сбор № 11 (для гипотензивной фитованны)

Травв вереска	1 ч.
Листья березы	1 ч.
Травв сушеницы болотной	1 ч.
Трава донника	1 ч.
Трва пустырника	1 ч.
Трава мелиссы	1 ч.
Трава череды трехраздельной	1 ч.

100 г смеси сырья залить 3 л горячей воды, настаивать в течение 2 ч, процедить, добавлять в ванну 500-800 мл. Принимать ванну полулежа, не погружая грудной клетки. Температура воды — 33-35 °С, длительность приема лечебной ванны — 10-15 мин, количество сеансов — 8-10. Ванны желательно принимать на ночь.

7. Программа дифференцированной терапии хронического нефрита

7.1. Латентная форма хронического гломерулонефрита (форма с изолированным мочевым синдромом)

1. Активный общий режим с исключением переохлаждений, чрезмерных стрессовых ситуаций и интенсивных физических нагрузок, вакцинаций.
2. Трудоустройство с исключением неблагоприятных метеоусловий, чрезмерных физических нагрузок.
3. Питание без ограничений; ограничение употребления соли, исключение острых, раздражающих почки продуктов требуется лишь в периоде обострения.
4. При протеинурии более 1-2 г белка в сутки показаны курантил (225-400 мг в сутки), индометацин (150 мг в сутки). При протеинурии менее 1 г в сутки и эритроцитурии до 5-8 эритроцитов в поле зрения, а также сохраненной функции почек активная терапия не показана. Если протеинурия сопровождается нарастанием эритроцитурии или хотя бы незначительным снижением функции почек, назначается активная терапия: цитостатики в сочетании с умеренными дозами преднизолона или 4-компонентная схема лечения с быстрой заменой гепарина фенилином (И. Е. Тареева, 1995). Назначение одного преднизолона возможно в случае обнаружения при биопсии мезангиопролиферативного нефрита и показано при мембранозной нефропатии.
5. Фитотерапия.

7.2. Нефротическая форма хронического гломерулонефрита

1. Значительное ограничение режима, трудоустройство, решение вопроса об инвалидности.
2. Диета № 7 с выраженным ограничением соли и воды.
3. При больших отеках — полное исключение соли, бессолевой хлеб, дистиллированная вода, диуретики.
4. При длительности нефротического синдрома не более 2 лет показано лечение глюкокортикоидами, при их неэффективности и более длительном сроке гломерулонефрита — лечение цитостатиками вместе с 4-6-недельными курсами лечения гепарином, курантилом.
5. При высокой активности патологического процесса и отсутствии эффекта от вышеназванной терапии проводятся 4-компонентная схема лечения, плазмаферез, гемосорбция, пульс-терапия метилпреднизолоном, комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом.
6. При чрезвычайно выраженном и упорном отежном синдроме назначается ультрафильтрация крови.
7. Фитотерапия.

7.3. Гипертоническая форма хронического гломерулонефрита

1. Умеренное ограничение общего режима и трудоустройство.
2. Диета с ограничением поваренной соли.
3. Гипотензивные средства для поддержания диастолического АД на уровне не выше 95 мм рт. ст.
4. При выраженной активности патологического процесса — применение цитостатиков.
5. Лечение гепарином, курантилом.
6. Фитотерапия.

7.4. Смешанная форма хронического гломерулонефрита

1. Значительное ограничение режима и трудоспособности, часто решение вопроса об инвалидности III или II группы.
2. Диета с ограничением соли и воды.
3. Диуретики и гипотензивная терапия.
4. Лечение гепарином и курантилом.
5. При выраженной активности гломерулонефрита — цитостатическая терапия, пульс-терапия циклофосфаном.

6. Фитотерапия.

7.5. Гематурическая форма хронического гломерулонефрита

1. Профилактика респираторных инфекций, закаливание.
2. Ограничение занятий спортом, длительной ходьбы.
3. При макрогематурических вариантах может оказаться целесообразной тонзиллэктомия (L. Lozano, 1987).
4. При IgA-нефрите — лечение фенитоином (селективным блоком синтеза IgA-полимера). При этом происходит уменьшение отложения IgA-депозитов в клубочках и урежение эпизодов макрогематурии.
5. Аглютиновая диета (см. гл. "Лечение глютенной энтеропатии"). Назначается при обнаружении у больных IgA-нефритом сенсибилизации к пищевому белку глютену (клейковине). На фоне такой диеты нормализуется уровень IgA-полимера и IgA-содержащих циркулирующих иммунных комплексов в крови и может уменьшиться гематурия.
6. Лечение аминокaproновой кислотой, дициноном (см. гл. "Лечение острого гломерулонефрита").
7. Лечение делагиллом.

8. Санаторно-курортное и физиотерапевтическое лечение

Основным лечебным фактором для больных хроническим гломерулонефритом на курортах и в санаториях являются воздействие теплого и сухого климата, инсоляции.

Наиболее благоприятными курортами являются Ашхабад и его окрестности, оазис Байрам-Али, Моллакара, Западный Казахстан, Симеиз, Южный берег Крыма. Под воздействием горячего сухого воздуха, инсоляции происходит расширение сосудов кожи, усиливается потоотделение, улучшается функция почек.

Эффективность климатического лечения усиливается применяемыми одновременно виноградолечением, фруктовой диетой. На курорте Янгантау используются также газотермальные ванны, оказывающие благоприятное влияние на течение гломерулонефрита. Лечение больных хроническим гломерулонефритом должно проводиться на указанных курортах в теплое время года в течение 2-4 месяцев.

Показания для направления на санаторно-курортное лечение:

- латентная форма ХГН;
- гематурическая форма ХГН (без макрогематурии);

- гипертоническая форма ХГН, в том числе с начальными явлениями ХПН (но при этом артериальное давление не выше 180/105 мм рт. ст.);
- нефротическая форма ХПН (нерезко выраженная), в том числе с начальными явлениями ХПН.

В комплексной терапии ХГН применяется также физиотерапия. Рекомендуются индуктотермия и ультразвук на область почек. Эти процедуры обладают противовоспалительным эффектом, усиливают диурез.

Индуктотермия проводится с помощью индукторов — дисков диаметром 20 и 30 см, которые располагают в поясничных областях на 1 см от поверхности тела. Назначают слабые тепловые дозы, при которых больной испытывает легкое тепло ("1", "2" и "3" положения мощности). Процедуры проводят ежедневно, по 10-15 мин, курс лечения — 10-15 процедур.

Ультразвук применяют на поясничную область. Его назначают с интенсивностью 0.2-0.4 Вт/см² в импульсном режиме (4 мс). На каждую сторону воздействуют в течение 3-5 мин ежедневно или через день, курс лечения — 10-15 процедур.

Эффективным методом лечения ХГН является *термотерапия*, которую можно организовать в условиях местных санаториев. Термотерапия — это метод лечения сухим теплом. Отделение для термотерапии должно располагаться в бревенчатом здании, которое хорошо сохраняет тепло. Источником сухого жара является заполненная гранитными булыжниками электрическая калориферная печь с автоматическим регулированием температуры в пределах 95-100 °С, температура воздуха в кабинете — 55-62 °С при относительной влажности 20%. Объем кабинета — 32 м³, в нем имеются три деревянные полки, расположенные на разной высоте: первая — на расстоянии 40 см от пола, вторая — 70 см, третья — 100 см (здесь самая высокая температура, вызывающая обильное потение). Вентиляционное устройство должно обеспечивать обмен воздуха в помещении. Для очистки воздуха применяются поглотители углекислого газа.

Первая процедура длится 20 мин, затем продолжительность процедуры увеличивается в каждый из последующих дней на 10 мин и доводится до 40-60 мин в зависимости от индивидуальной чувствительности. В неделю проводится 5 сеансов, до и после процедуры контролируются пульс, АД, масса тела. После процедуры больной находится 2 ч в комнате отдыха при температуре 30-35 °С, завернутый в простыню, ему дают 1-2 стакана витаминизированного чая, отвар "почечных" трав. Повторные курсы проводятся через 6-12 месяцев.

Показания для термотерапии:

- остаточные явления острого гломерулонефрита не ранее 6 месяцев от начала заболевания;

- латентная форма ХГН (изолированный мочевого синдром) с протеинурией не более 1 г в сутки, эритроцитурией — не более 15-20 в поле зрения при нормальной функции почек;
- гипертоническая форма ХГН (АД не выше 170/100 мм рт. ст.) при нормальной функции почек;
- нефротическая форма ХГН (умеренные отеки, протеинурия не более 4 г в сутки, умеренная гипо- и диспротеинурия и гиперлипидемия) при нормальной функции почек;
- смешанная форма ХГН с умеренными отеками, протеинурией в пределах 3-4 г в сутки без нарушения функции почек и АД не более 170/100 мм рт. ст.

Под влиянием термотерапии улучшаются клубочковая фильтрация, азотовыделительная функция почек, снижается АД, значительно уменьшаются отеки.

Противопоказаниями для всех видов физиотерапии и санаторно-курортного лечения являются выраженное обострение гломерулонефрита и значительное нарушение функциональной способности почек, высокая артериальная гипертензия (выше 180/110 мм рт. ст.), выраженные отеки, гипопроteinемия при нефротической форме, макрогематурия.

9. Диспансеризация

Больные хроническим гломерулонефритом нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении. Сроки и объем выполнения исследований зависят от клинической формы ХГН.

При латентной и гематурической формах диспансерное наблюдение осуществляется терапевтом 2 раза в год. При этом измеряются масса тела, АД, исследуется глазное дно, проводится анализ мочи по Нечипоренко, общий анализ крови, определяются суточная протеинурия, содержание в крови креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, общего белка и белковых фракций, клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция. При усилении гематурии следует производить общий анализ мочи и крови 1 раз в 2-4 недели, необходимы консультация уролога (особенно при макрогематурии) и госпитализация в урологическое отделение для выяснения причин гематурии. 1-2 раза в год целесообразно проводить ультразвуковое исследование почек.

При гипертонической форме ХГН объем исследований тот же, что и при латентной форме, но диспансерный осмотр больных проводится 1 раз в 1-3 месяца (в зависимости от выраженности артериальной гипертензии).

При нефротической форме ХГН диспансерное наблюдение осуществляется ежемесячно или 1 раз в 2 месяца. Объем исследований тот же, что и при латентной форме, но, кроме того, обращается внимание на динамику и выраженность отечного синдро-

ма, уровень суточной протеинурии, гипо- и диспротеинемии. Необходимо также постоянный контроль за электролитным составом крови в связи с применением диуретиков.

При смешанной форме ХГН сроки диспансерного наблюдения и объем исследований те же, что при нефротической форме. Чрезвычайно важен контроль за состоянием глазного дна, азотовыделительной функции почек, выраженностью протеинурии, динамикой АД. Не реже 1 раза в 3-6 месяцев следует проверять клубочковую фильтрацию и определять содержание в крови мочевины и креатинина.

Во время диспансерного наблюдения принимаются также решения о продолжении патогенетического лечения, санации очагов инфекции, трудоустройстве, санаторно-курортном лечении при обострении заболевания.

При обострении латентной формы ХГН (с изолированным мочевым синдромом) лечение в стационаре продолжается до возвращения клинических и лабораторных показателей к исходному уровню или значительного их улучшения (14-18 дней при слабо выраженном мочеvom синдроме, 20-25 дней — при более выраженной симптоматике). В дальнейшем при наличии неблагоприятных факторов на работе больного (тяжелый физический труд, неблагоприятные метеoусловия, контакты с промышленными ядами — свинец, ртуть и др.) больные трудоустраиваются через ВКК.

При обострении гипертонической формы ХГН сроки временной нетрудоспособности колеблются от 25 до 30 дней, включая пребывание в стационаре и продолжение лечения в амбулаторных условиях.

При обострении нефротической формы ХГН оптимальные сроки временной нетрудоспособности составляют 37-45 дней.

Если после двухмесячного лечения обострения ХГН не наблюдается тенденции к обратному развитию, дальнейшее продление временной нетрудоспособности нецелесообразно; при невозможности рационального трудоустройства по ВКК больного направляют на МРЭК для установления группы.

Лечение интерстициального нефрита

Интерстициальный нефрит — воспалительное заболевание почек неинфекционной природы с локализацией патологического процесса в интерстициальной ткани с поражением канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почечной стромы.

Поскольку при этом заболевании в патологический процесс всегда вовлекаются интерстициальная ткань и канальцы почек, то наряду с термином “интерстициальный нефрит” используется термин “тубулоинтерстициальный нефрит”.

Различают *первичный интерстициальный нефрит*, развивающийся без предшествующего заболевания, и *вторичный интерстициальный нефрит*, развивающийся на фоне таких заболеваний, как миеломная болезнь, лейкомия, сахарный диабет, подагра, сосудистые поражения почек, гиперкальциемия, оксалатная нефропатия.

Следует также выделять острый и хронический интерстициальный нефрит. По мнению Б. И. Шулуто (1993), это разные заболевания (острый интерстициальный нефрит не переходит в хронический).

Лечение острого интерстициального нефрита. Больные должны быть госпитализированы в нефрологическое отделение. Следует немедленно отменить лекарственный препарат, вызвавший развитие острого интерстициального нефрита (антибиотики, сульфаниламиды, фенацетин, анальгин и др.). Назначается диета с ограничением белка животного происхождения (степень ограничения определяется выраженностью гиперазотемии). Набор продуктов соответствует таковому в диете № 7, существенного ограничения натрия (поваренной соли) и жидкости не требуется, так как обычно имеется выраженная полиурия (в связи с поражением канальцев). При наличии полиурии и интоксикации рекомендуется внутривенное капельное введение растворов глюкозы, раствора Рингера, реополиглюкина, гемодеза (количество вливаемой внутривенно жидкости зависит от величины диуреза, ЦВД). При продолжительной полиурии возможны нарушения электролитного обмена (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия). Коррекция электролитных нарушений производится так, как это описано в гл. “Лечение острой почечной недостаточности”.

Проводится также лечение антикоагулянтами (гепарином) и антиагрегантами. В тяжелых случаях показано включение в лечебный комплекс преднизолон (по 30-60 мг в сутки в течение 1-2 недель). В случае развития олигоанурии и острой почечной недостаточности проводится лечение мочегонными средствами, приме-

няется гемодиализ (см. “Лечение острой почечной недостаточности”).

Лечебная программа при хроническом интерстициальном нефрите.

1. Устранение этиологических факторов, вызвавших развитие хронического интерстициального нефрита, прежде всего отмена лекарственных препаратов, явившихся причиной заболевания.
2. При отсутствии признаков ХПН назначение физиологически полноценной диеты с нормальным содержанием белков, жиров, углеводов, витаминов. Ограничение потребления поваренной соли при наличии артериальной гипертензии.
3. Симптоматическое лечение (гипотензивная терапия при высоком артериальном давлении, лечение анемии — см. “Лечение хронического гломерулонефрита”).
4. Назначение преднизолон в суточной дозе 40-50 мг при быстро прогрессирующем и тяжелом течении хронического нефрита.
5. Коррекция гипонатриемии, гипокалиемии при выраженной полиурии.
6. Применение лекарственных средств, улучшающих состояние микроциркуляции (курантил, компламин, теоникол, троксевазин).
7. Лечение ХПН проводится так, как это описано в гл. “Лечение хронической почечной недостаточности”.

Лечение амилоидоза почек

Амилоидоз почек — поражение почек с нарушением их функции, обусловленное отложением в почках амилоида. Амилоидоз является системным заболеванием, наряду с почками поражаются другие органы и системы, в которых также происходит отложение амилоида.

Амилоидоз может развиваться как самостоятельное заболевание (первичный амилоидоз) и как осложнение других заболеваний (вторичный амилоидоз).

1. Лечение основного заболевания

Воздействие на основное заболевание, на фоне которого развивается вторичный амилоидоз, весьма существенно, так как частые обострения и высокая активность основного патологического процесса ведут к прогрессированию амилоидоза почек. Влияние на основное заболевание заключается в следующем:

- при хронических инфекциях (туберкулез, сифилис) проводится длительная специфическая терапия;
- при хронических нагноительных заболеваниях проводятся антибактериальная терапия, бронхиальный дренаж и бронхоскопическая санация, хирургическое лечение (при бронхоэктазах, хроническом абсцессе легкого), при хроническом остеомиелите — консервативное или радикальное хирургическое лечение;
- при ревматоидном артрите и диффузных болезнях соединительной ткани проводится комплексное лечение с применением патогенетических базисных средств.

2. Патогенетическое лечение

Патогенетическое лечение амилоидоза заключается в подавлении синтеза амилоида:

- ежедневный прием в течение 6-12 месяцев 100-150 г сырой печени (при плохой переносимости — после кулинарной обработки). Белки и антиоксиданты печени тормозят развитие амилоидоза. Можно использовать также печеночные гидролизаты, в частности, сирепар (2 мл сирепара соответствуют 40 г сырой печени) и проводить лечение, чередуя прием сырой печени в течение 1-2 месяцев (по 100-150 г в день) с 2-3-месячным применением сирепара (внутримышечно по 5 мл 2 раза в неделю);

- лечение аминокислотными соединениями; эти препараты тормозят синтез амилоидных фибрилл на ранних стадиях амилоидоза; назначается обычно делагил в таблетках по 0.25 г по 1-2 таблетки в день в течение многих месяцев и даже лет (под контролем состояния преломляющих сред глаза и глазного дна в связи с возможным их повреждением); при далеко зашедшем процессе (выраженный нефротический синдром, ХПН) лечение аминокислотными средствами неэффективно;
- лечение иммуномодулятором левамизолом (декарисом) приводит к торможению синтеза амилоида; препарат повышает Т-супрессорную функцию лимфоцитов;
- лечение унитиолом уменьшает превращение предшественника амилоида в амилоид в связи с влиянием препарата на дисульфидные связи проамилоида; унитиол применяется внутримышечно по 5 мл 5% раствора 1 раз в день, курс лечения — 30-40 инъекций;
- лечение колхицином уменьшает синтез амилоида и стимулирует его резорбцию; препарат назначается в суточной дозе 1-2 мг, лечение длится непрерывно, годами; наибольшая эффективность обнаружена при амилоидозе почек на почве периодической болезни.

Лечение глюкокортикоидами при амилоидозе почек противопоказано. Лечение цитостатиками возможно, но эффект может оказаться незначительным.

3. Лечение основных клинических синдромов

Лечение основных клинических синдромов при амилоидозе почек — нефротического, артериальной гипертензии, ХПН — описано в гл. "Лечение острого гломерулонефрита", "Лечение хронического гломерулонефрита", "Лечение хронической почечной недостаточности".

При ХПН, обусловленной амилоидозом, возможны гемодиализ и трансплантация почек.

Лечение нефротического синдрома

Нефротический синдром — клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий высокую протеинурию, нарушения белкового, липидного, водно-электролитного обмена с гипопроteinемией (гипоальбуминемией), диспротеинемией, гиперлиппротеинемией, значительными отеками.

Лечебная программа при нефротическом синдроме.

1. Режим.
2. Этиологическое лечение.
3. Лечебное питание.
4. Патогенетическое лечение.
5. Коррекция нарушенного белкового обмена.
6. Диуретическая терапия.
7. Лечение нефротического криза.

1. Режим

Больные с впервые выявленным нефротическим синдромом нуждаются в госпитализации в специализированное нефрологическое отделение для уточнения причины развития нефротического синдрома, выбора и проведения наиболее рационального метода лечения. Госпитализации подлежат также больные с обострением нефротического синдрома.

Режим больного с нефротическим синдромом определяется тяжестью общего состояния и выраженностью отечного синдрома. При умеренно выраженных отеках И. Е. Тареева, Л. Р. Полянцева, И. М. Кутырина (1994) рекомендуют дозированный двигательный режим (так как обездвижение способствует развитию тромбозов), ЛФК, соблюдение гигиены тела, санацию очагов инфекции. При выраженном отечном синдроме показан постельный режим, соблюдение которого способствует возрастанию диуреза, возврату жидкости из интерстициального пространства в плазму (так как в горизонтальном положении снижаются секреция альдостерона и гидростатическое давление в сосудах ног) и уменьшению отеков.

2. Этиологическое лечение

В ряде случаев устранение этиологического фактора приводит к значительному уменьшению проявлений нефротического синдрома и даже его обратному развитию (например, удаление очага инфекции или тщательная его санация, удаление опухоли, пре-

кращение интоксикации тяжелыми металлами, лекарственными средствами и т.д.). Однако этиологическая терапия далеко не всегда возможна или нередко малоэффективна, поэтому фактически гораздо более существенную роль играют остальные направления лечебной программы.

3. Лечебное питание

Больному назначается диета № 7 (см. "Лечение острого гломерулонефрита"). Количество соли ограничивается до 3 г в сутки, при выраженных отеках до 0.5 г в сутки и даже она исключается полностью, обычная вода для питья заменяется дистиллированной. При длительном существовании нефротического синдрома употребление поваренной соли с пищей можно периодически увеличивать, особенно при использовании диуретиков, регулируя количество употребляемой соли в зависимости от величины диуреза, выраженности протеинурии и отеков. При развитии ХПН и уменьшении отеков следует увеличивать количество принимаемой соли, так как дефицит соли может усугубить почечную недостаточность.

Для улучшения вкусовых качеств бессолевой диеты № 7 можно рекомендовать употребление санасола (за исключением ХПН с гиперкалиемией), а также использование свежих овощей и фруктов. Целесообразно включение в диету блюд из богатого фосфолипидами овса: киселя, каши, отвара. Рекомендуется употребление растительного масла, морских продуктов (морская рыба, креветки, морская капуста), чеснока, так как они снижают агрегацию тромбоцитов, повышают фибринолитическую активность крови.

О количестве белка в диете. В течение многих лет больным с нефротическим синдромом рекомендовали диету с высоким содержанием белка в расчете на увеличение синтеза альбумина в печени и повышение его уровня в крови. Однако в последние годы установлено увеличение протеинурии при назначении высокобелковой диеты (М. А. Самсонов, 1980; Kaysen, 1986), что приводит к снижению содержания альбумина в крови. При употреблении низкобелковой диеты, несмотря на более низкий синтез альбумина, концентрация его возрастала вследствие значительного снижения альбуминурии. Тем не менее малобелковая диета при длительном применении может привести к белковому голоданию.

В настоящее время рекомендуется применение диеты, содержащей 1 г/кг белков высокой биологической ценности (И. Е. Тареева, Л. Р. Полянцева, И. М. Кутырина, 1994). Если на фоне такой диеты все же развиваются явления белкового истощения и выраженная гипоальбуминемия, можно применить НПВС, снижающие протеинурию. Однако антипротеинурическое действие их проявляется только в период приема, после отмены этих средств протеинурия вновь возрастает.

Для уменьшения протеинурии применяются также ингибиторы АПФ: каптоприл, эналаприл и др. Механизм гипопроteinурии

ческого действия этих лекарств окончательно не установлен, возможно, протеинурия снижается за счет расширения эфферентной артериолы и снижения внутриклубочкового давления.

О количестве жиров в диете. При нефротическом синдроме имеются выраженные нарушения липидного обмена, проявляющиеся гиперхолестеринемией. Для снижения гиперлипидемии рекомендуется фруктово-овощная или гиполипидемическая диета с содержанием жиров в количестве, обеспечивающем менее 30% общей калорийности диеты, высоким соотношением полиненасыщенных и насыщенных кислот, содержанием линолевой кислоты, обеспечивающем не менее 10% общей калорийности пищи, и низким содержанием холестерина (менее 200 мг в сутки) (G. D. Amico, 1991). В качестве гиполипидемической диеты можно использовать диету № 7, уменьшив количество жиров до величин, указанных выше, и используя преимущественно растительные жиры.

Гиполипидемическая диета приводит к значительному улучшению показателей липидного обмена и уменьшению альбуминурии. Снижение протеинурии на фоне гиполипидемической диеты объясняется изменениями в системе почечной гемодинамики в ответ на избыточное поступление в организм источников синтеза почечных простагландинов — ненасыщенных жирных кислот, линолевой кислоты.

В последние годы на фоне гиполипидемической диеты стали применять препараты (*мевакор*, *ловастатин*, *симвастатин*), блокирующие синтез холестерина и липопротеинов низкой плотности (см. "Лечение атеросклероза").

Объем жидкости, выпитой за сутки, не должен превышать объем диуреза более чем на 200-300 мл.

4. Патогенетическое лечение

В связи с тем, что в основе нефротического синдрома лежит иммуновоспалительный механизм, следует применять методы лечения, которые способны оказать на него влияние. К патогенетическому лечению относятся: лечение глюкокортикоидами, цитостатиками, антикоагулянтами и антиагрегантами, НПВС, 4-компонентная терапия, плазмаферез, гемосорбция.

Механизм действия и методики лечения патогенетическими средствами подробно изложены в гл. "Лечение острого гломерулонефрита".

4.1. Глюкокортикоидная терапия

Глюкокортикоидная терапия наиболее показана при липондном нефрозе, нефротическом синдроме при остром гломерулонефрите, нефротической форме хронического гломерулонефрита (при длительности заболевания не более 2 лет), нефротическом

синдроме лекарственного генеза и при системной красной волчанке.

Глюкокортикоидная терапия неэффективна и не показана больным с нефротическим синдромом при диабетическом гломерулосклерозе, опухолях почек, туберкулезе, амилоидозе почек, при смешанной форме хронического гломерулонефрита и в случае развития ХПН. Недостаточно эффективны глюкокортикоиды при нефротическом синдроме у больных геморрагическим васкулитом, узелковым периартериитом.

При тяжелом нефротическом синдроме, особенно у больных с подострым гломерулонефритом, СКВ, используется метод пульс-терапии метилпреднизолоном (внутривенное капельное введение по 1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней) с последующим продолжением курса лечения обычными дозами преднизолона.

4.2. Лечение цитостатиками

Цитостатики назначаются больным с нефротическим синдромом при наличии противопоказаний к глюкокортикоидной терапии или при отсутствии эффекта от нее. Эти препараты эффективны при нефротическом синдроме на почве узелкового периартериита, синдрома Вегенера. Они показаны также при смешанной форме хронического гломерулонефрита, нефротическом синдроме, обусловленном СКВ, синдромом Гудпасчера, подострым гломерулонефритом.

При тяжелом и упорном течении нефротического синдрома, особенно у больных СКВ, подострым (злокачественным) гломерулонефритом, применяется пульс-терапия циклофосфамидом.

Цитостатики противопоказаны при ХПН без признаков активности, при нефропатии беременных, при синдроме панцитопении, лейкопении, тромбоцитопении, при наличии инфекционных заболеваний.

Сочетанное применение глюкокортикоидов и цитостатиков позволяет уменьшить дозу препаратов и выраженность побочных эффектов.

4.3. Лечение гепарином и антиагрегантами

Гепарин и антиагреганты применяются в комплексной терапии нефротического синдрома при отсутствии известных противопоказаний к антикоагулянтам и антиагрегантам (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрагические диатезы). Гепарин и антиагреганты наиболее показаны прежде всего при нефротическом синдроме на почве различных вариантов гломерулонефрита, СКВ, системных васкулитов с выраженным отеочным синдромом и олигоанурией, так как клинический эффект гепарина проявляется прежде всего в увеличении диуреза.

4.4. Применение НПВС

НПВС в качестве патогенетического средства при нефротическом синдроме малоэффективны. Они обычно применяются в качестве вспомогательной или поддерживающей терапии либо при отсутствии возможностей проводить терапию перечисленными выше средствами патогенетической терапии. Учитывая отрицательное влияние на функциональное состояние почек, НПВС в лечении нефротического синдрома в настоящее время применяются редко.

4.5. 4-компонентная терапия

4-компонентная терапия (одновременное назначение преднизолона, цитостатиков, гепарина, курантила) применяется при наиболее тяжелых формах нефротического синдрома.

4.6. Плазмаферез и гемосорбция

Плазмаферез и гемосорбция применяются в комплексной терапии нефротического синдрома при упорном, тяжелом его течении при отсутствии эффекта от других методов и средств патогенетической терапии.

4.7. Снижение протеинурии

Для снижения протеинурии наряду с патогенетическими методами лечения необходимы:

- обеспечение оптимального содержания белка в диете;
- ограничение содержания липидов в диете;
- использование ингибиторов АПФ;
- назначение ингибиторов холестерина и липопротеинов низкой плотности — ловастатина, мевакора.

5. Коррекция нарушений белкового обмена

При нефротическом синдроме имеют место массивная протеинурия, значительное снижение содержания в крови общего белка и альбумина, падение онкотического давления, что способствует развитию выраженного отеочного синдрома. Коррекция нарушений белкового обмена увеличивает активность диуретической терапии, улучшает функциональное состояние печени и других органов. В целях улучшения состояния белкового обмена рекомендуются:

- применение средств, уменьшающих протеинурию (см. выше);

- внутривенное капельное введение 100-150 мл 20% раствора альбумина 1 раз в 2-3 дня, курс лечения — 5-6 вливаний; к сожалению, эффект альбумина кратковременный;
- при отсутствии противопоказаний — лечение анаболическими стероидными препаратами (1 мл ретаболила внутримышечно 1 раз в неделю, 4-5 инъекций на курс лечения).

6. Диуретическая терапия

Лечение мочегонными средствами при нефротическом синдроме следует проводить осторожно, так как форсированный диурез может вызвать гиповолемический коллапс. При гиповолемическом варианте нефротического синдрома диуретики противопоказаны. При отсутствии гиповолемии показаниями к назначению диуретиков являются (И. Е. Тареева, Л. Р. Полянцева, И. М. Кутырина, 1994):

- нарушение функции дыхания;
- нарушение функции кровообращения;
- выраженный отеочный синдром, нарушающий физическую активность больного;
- выраженные трофические изменения кожи, вызванные массивными отеками;
- постоянный психоэмоциональный стресс вследствие массивных отеков.

Лечение отеков можно начинать с назначения тиазидовых диуретиков в следующих дозах: гипотиазид — 25-100 мг в день, циклометиазид — 0.5-1.5 мг в день, бринальдикс — 20-60 мг в день, гигротон — 25-100 мг в день (дозы постепенно увеличивают при отсутствии эффекта, при этом необходим контроль за АД и возможными симптомами гипокалиемии).

При отсутствии эффекта от применения тиазидовых диуретиков переходят к лечению более мощными петлевыми диуретиками: фуросемидом, этакриновой кислотой, буметанидом.

Фуросемид назначается внутрь в начальной дозе 20-40 мг, максимальная доза фуросемида — 400-600 мг. При отсутствии эффекта от перорального приема фуросемида препарат вводят внутривенно в суточной дозе от 20 до 1200 мг (в зависимости от выраженности отеочного синдрома). Фуросемид повышает клубочковую фильтрацию, поэтому является препаратом выбора при ХПН.

Урегит (этакриновая кислота) применяется в суточной дозе от 50 до 200 мг.

Фуросемид и урегит можно комбинировать с тиазидовыми диуретиками, при этом мочегонный эффект возрастает.

Тиазидовые и петлевые диуретики можно сочетать с калийсберегающими диуретиками — антагонистами альдостерона (при отсутствии ХПН с гиперкалиемией): *верошпироном* (альдактоном) в суточной дозе от 50 до 200–300 мг, *триамтереном* в суточной дозе от 50 до 300 мг.

Имеются готовые сочетания, включающие салуретики и калийсберегающие диуретики: *триамтур* (в 1 таблетке содержится 25 мг триамтерена и 12.5 мг гипотиазида), *фузезис* (50 мг триамтерена и 40 мг фуросемида), *фурсил* (фуросемид и амилорид).

Действие мочегонных препаратов усиливается под влиянием *эуфиллина* (введение 10 мл 2.4% раствора эуфиллина в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида через 30 мин после введения фуросемида или приема его внутрь).

При лечении небольших отеков могут быть эффективны *мочегонные травы* (см. гл. “Лечение хронического гломерулонефрита”).

Механизм действия мочегонных средств, их классификацию, сочетания, побочные действия см. в гл. “Лечение недостаточности кровообращения”.

Лечение отечного синдрома, рефрактерного к диуретикам.

Г. А. Глезер (1994) называет следующие причины рефрактерности отечного синдрома к диуретикам:

- продолжающееся высокое потребление жидкости и соли;
- уменьшение объема циркулирующей крови вследствие длительного ограничения потребления поваренной соли, длительного применения диуретиков, экстраренальных потерь жидкости, тяжелой гипоальбуминемии;
- наличие сопутствующих заболеваний или осложнений: ХПН, артериальной гипертензии, недостаточности кровообращения, цирроза печени;
- использование неадекватно низких доз диуретиков или их неадекватных комбинаций.

Приступая к лечению рефрактерных отеков, следует тщательно проанализировать возможные причины рефрактерности и устранить их.

Очень важными причинами рефрактерности являются гипоальбуминемия, снижение коллоидно-осмотического давления крови, уменьшение объема циркулирующей крови. Для увеличения ОЦК применяется внутривенное капельное введение полиглюкина, 400 мл 20% раствора маннитола в дозе 1 г/кг. Гипоальбуминемия устраняется внутривенным капельным введением 100–150 мл 20% раствора альбумина. Применение этих средств способствует увеличению диуреза и уменьшению отеков. При необходимости назначают диуретические препараты не позднее чем через 2 ч после окончания введения средств, увеличивающих ОЦК.

В ряде случаев для лечения выраженных отеков применяется *методика водной иммерсии*. Больного помещают на 2–4 ч в сидячую ванну или бассейн, наполненный водой температуры 34 °С. Подводное погружение вызывает перераспределение жидкости в организме с увеличением объема циркулирующей крови, что стимулирует выброс предсердного натрийуретического фактора с последующим развитием натрийуретического и диуретического эффекта.

При лечении рефрактерных отеков применяется также метод ультрафильтрации, позволяющий удалить из крови избыток воды.

7. Лечение нефротического криза

Нефротический криз — внезапное развитие перитонитоподобного синдрома с повышением температуры тела и рожеподобными кожными эритемами, резко ухудшающее состояние больных с выраженным нефротическим синдромом (анасаркой, водянкой полостей, значительной гипоальбуминемией). Нефротический криз осложняет течение нефротического синдрома различной этиологии, но наиболее часто развивается у больных гломеруло-нефритом.

Лечение при нефротическом кризе включает:

- повышение осмотического давления плазмы крови (внутривенное капельное введение реополиглюкина до 400–800 мл в сутки, 150–200 мл 20% раствора альбумина);
- внутривенное введение 90–120 мг преднизолона через каждые 3–4 ч;
- внутривенное введение гепарина по 10,000 ЕД 4 раза в день;
- лечение антибиотиками;
- внутривенное капельное введение 40,000 ЕД контрикала или трасилола в 5% растворе глюкозы в качестве ингибиторов кининовой системы.

Лечение хронического пиелонефрита

Хронический пиелонефрит — хронический неспецифический инфекционно-воспалительный процесс с преимущественным и первоначальным поражением интерстициальной ткани, чашечно-лоханочной системы и канальцев почек с последующим вовлечением клубочков и сосудов почек.

Лечебная программа при хроническом пиелонефрите.

1. Режим.
2. Лечебное питание.
3. Этиологическое лечение (восстановление оттока мочи и антиинфекционная терапия).
4. Применение НПВС.
5. Улучшение почечного кровотока.
6. Функциональная пассивная гимнастика почек.
7. Фитотерапия.
8. Повышение общей реактивности организма и иммуномодулирующая терапия.
9. Физиотерапевтическое лечение.
10. Симптоматическое лечение.
11. Санаторно-курортное лечение.
12. Плановое противорецидивное лечение.
13. Лечение ХПН.

1. Режим

Режим больного определяется тяжестью состояния, фазой заболевания (обострение или ремиссия), клиническими особенностями, наличием или отсутствием интоксикации, осложнениями хронического пиелонефрита, степенью ХПН.

Показаниями к госпитализации больного являются:

- выраженное обострение заболевания;
- развитие трудно контролируемой артериальной гипертензии;
- прогрессирование ХПН;
- нарушение уродинамики, требующее восстановления пассажа мочи;

- уточнение функционального состояния почек;
- выработка экспертного решения.

В любой фазе заболевания больные не должны подвергаться охлаждению, исключаются также значительные физические нагрузки.

При латентном течении хронического пиелонефрита с нормальным уровнем АД или нерезко выраженной артериальной гипертензией, а также при сохраненной функции почек ограничения режима не требуются.

При обострениях заболевания режим ограничивается, а больным с высокой степенью активности и лихорадкой назначается постельный режим. Разрешается посещение столовой и туалета. У больных с высокой артериальной гипертензией, почечной недостаточностью целесообразно ограничение двигательной активности.

По мере ликвидации обострения, исчезновения симптомов интоксикации, нормализации АД, уменьшения или исчезновения симптомов ХПН режим больного расширяется.

Весь период лечения обострения хронического пиелонефрита до полного расширения режима занимает около 4-6 недель (С. И. Рябов, 1982).

2. Лечебное питание

Диета больных хроническим пиелонефритом без артериальной гипертензии, отеков и ХПН мало отличается от обычного пищевого рациона, т.е. рекомендуется питание с полноценным содержанием белков, жиров, углеводов, витаминов. Этим требованиям соответствует молочно-растительная диета, разрешаются также мясо, отварная рыба. В суточный рацион необходимо включать блюда из овощей (картофель, морковь, капуста, свекла) и фруктов, богатых калием и витаминами С, Р, группы В (яблоки, сливы, абрикосы, изюм, инжир и др.), молоко, молочные продукты (творог, сыр, кефир, сметана, простокваша, сливки), яйца (отварные всмятку, омлет). Суточная энергетическая ценность диеты составляет 2000-2500 ккал.

На протяжении всего периода заболевания ограничивается прием острых блюд и приправ.

При отсутствии противопоказаний больному рекомендуется употреблять до 2-3 л жидкости в сутки в виде минеральных вод, витаминизированных напитков, соков, морсов, компотов, киселей. Особенно полезен клюквенный сок или морс, так как он обладает антисептическим влиянием на почки и мочевыводящие пути. Форсированный диурез способствует купированию воспалительного процесса. Ограничение жидкости необходимо лишь тогда, когда обострение заболевания сопровождается нарушением оттока мочи либо артериальной гипертензией.

В периоде обострения хронического пиелонефрита ограничивается употребление поваренной соли до 5-8 г в сутки, а при нарушении оттока мочи и артериальной гипертензии — до 4 г в сутки.

Вне обострения, при нормальном АД разрешается практически оптимальное количество поваренной соли — 12-15 г в сутки.

При всех формах и в любой стадии хронического пиелонефрита рекомендуется включать в диету арбузы, дыни, тыкву, которые обладают мочегонным действием и способствуют очищению мочевыводящих путей от микробов, слизи, мелких конкрементов.

При развитии ХПН уменьшают количество белка в диете, при гиперазотемии назначают малобелковую диету, при гиперкалиемии ограничивают калийсодержащие продукты (подробно см. в гл. "Лечение хронической почечной недостаточности").

При хроническом пиелонефрите целесообразно назначать на 2-3 дня преимущественно подкисляющую пищу (хлеб, мучные изделия, мясо, яйца), затем на 2-3 дня подщелачивающую диету (овощи, фрукты, молоко). Это меняет рН мочи, интерстиция почек и создает неблагоприятные условия для микроорганизмов.

3. Этиологическое лечение

Этиологическое лечение включает устранение причин, вызвавших нарушение пассажа мочи или почечного кровообращения, особенно венозного, а также противомикробную терапию.

Восстановление оттока мочи достигается применением хирургических вмешательств (удаление аденомы предстательной железы, камней из почек и мочевыводящих путей, нефропексия при нефроптозе, пластика мочеиспускательного канала или лоханочно-мочеточникового сегмента и др.), т.е. восстановление пассажа мочи необходимо при так называемых вторичных пиелонефритах. Без восстановленного в достаточной степени пассажа мочи применение антиинфекционной терапии не дает стойкой и длительной ремиссии заболевания.

Антиинфекционная терапия при хроническом пиелонефрите является важнейшим мероприятием как при вторичном, так и при первичном варианте заболевания (не связанном с нарушением оттока мочи по мочевыводящим путям). Выбор препаратов производится с учетом вида возбудителя и чувствительности его к антибиотикам, эффективности предыдущих курсов лечения, нефротоксичности препаратов, состояния функции почек, выраженности ХПН, влияния реакции мочи на активность лекарственных средств.

Хронический пиелонефрит вызывается самой разнообразной флорой. Наиболее частым возбудителем является кишечная палочка, кроме того, заболевание может вызываться энтерококком, вульгарным протеем, стафилококком, стрептококком, синегнойной палочкой, микоплазмой, реже — грибами, вирусами.

Часто хронический пиелонефрит вызывается микробными ассоциациями. В ряде случаев заболевание вызывается L-формами бактерий, т.е. трансформировавшимися микроорганизмами с потерей клеточной стенки. L-форма — это приспособительная форма микроорганизмов в ответ на химиотерапевтические средства. Безоболочечные L-формы недостижимы для наиболее часто применяемых антибактериальных средств, но сохраняют все токсико-аллергические свойства и способны поддерживать воспалительный процесс (при этом обычными методами бактерии не выявляются).

Для лечения хронического пиелонефрита применяются различные антиинфекционные препараты — *уроантисептики*.

Основные возбудители пиелонефрита чувствительны к следующим уроантисептикам.

Кишечная палочка: высокоэффективны левомецетин, ампициллин, цефалоспорины, карбенициллин, гентамицин, тетрациклины, налидиксовая кислота, нитрофурановые соединения, сульфаниламиды, фосфацин, нолицин, палин.

Энтеробактер: высокоэффективны левомецетин, гентамицин, палин; умеренно эффективны тетрациклины, цефалоспорины, нитрофураны, налидиксовая кислота.

Протей: высокоэффективны ампициллин, гентамицин, карбенициллин, нолицин, палин; умеренно эффективны левомецетин, цефалоспорины, налидиксовая кислота, нитрофураны, сульфаниламиды.

Синегнойная палочка: высокоэффективны гентамицин, карбенициллин.

Энтерококк: высокоэффективен ампициллин; умеренно эффективны карбенициллин, гентамицин, тетрациклины, нитрофураны.

Стафилококк золотистый (не образующий пенициллиназу): высокоэффективны пенициллин, ампициллин, цефалоспорины, гентамицин; умеренно эффективны карбенициллин, нитрофураны, сульфаниламиды.

Стафилококк золотистый (образующий пенициллиназу): высокоэффективны оксациллин, метициллин, цефалоспорины, гентамицин; умеренно эффективны тетрациклины, нитрофураны.

Стрептококк: высокоэффективны пенициллин, карбенициллин, цефалоспорины; умеренно эффективны ампициллин, тетрациклины, гентамицин, сульфаниламиды, нитрофураны.

Микоплазменная инфекция: высокоэффективны тетрациклины, эритромицин.

Активное лечение уроантисептиками необходимо начинать с первых дней обострения и продолжать до ликвидации всех признаков воспалительного процесса. После этого надо назначать противорецидивный курс лечения.

Основные правила назначения антибактериальной терапии:

1. Соответствие антибактериального средства и чувствительности к нему микрофлоры мочи.
2. Дозировка препарата должна производиться с учетом состояния функции почек, степени ХПН.
3. Следует учитывать нефротоксичность антибиотиков и других уроантисептиков и назначать наименее нефротоксичные.
4. При отсутствии терапевтического эффекта в течение 2-3 дней от начала лечения следует менять препарат.
5. При высокой степени активности воспалительного процесса, выраженной интоксикации, тяжелом течении заболевания, неэффективности монотерапии необходимо комбинировать уроантисептические средства.
6. Необходимо стремиться к достижению реакции мочи, наиболее благоприятной для действия антибактериального средства.

В лечении хронического пиелонефрита используются следующие антибактериальные средства: антибиотики (табл. 37), сульфаниламидные препараты, нитрофурановые соединения, фторхинолоны, нитроксолин, невигамон, грамурин, палин.

3.1. Антибиотики

Табл. 37. Антибиотики для лечения хронического пиелонефрита

Препарат	Суточная доза
Группа пенициллинов	
Бензилпенициллин	Внутримышечно по 500,000-1,000,000 ЕД каждые 4 ч
Метициллин	Внутримышечно по 1 г каждые 4-6 ч
Оксациллин	Внутримышечно по 1 г каждые 6 ч
Диклоксациллин	Внутримышечно по 0.5 г каждые 4 ч
Клоксациллин	Внутримышечно по 1 г каждые 4-6 ч
Ампициллин	Внутримышечно по 1 г каждые 6 ч, внутрь по 0.5-1 г 4 раза в день
Амоксициллин	Внутрь по 0.5 г каждые 8 ч
Аугментин (амоксициллин + клавуланат)	Внутримышечно по 1.2 г 4 раза в сутки
Уназин (ампициллин + сульбактам)	Внутрь по 0.375-0.75 г 2 раза в сутки, внутримышечно по 1.5-3 г 3-4 раза в сутки
Ампиокс (ампициллин + оксациллин)	Внутрь по 0.5-1 г 4 раза в сутки, внутримышечно по 0.5-2 г 4 раза в сутки
Карбенициллин	Внутримышечно, внутривенно по 1-2 г 4 раза в сутки
Азлоциллин	Внутримышечно по 2 г каждые 6 ч или внутривенно капельно

Препарат	Суточная доза
Цефалоспорины	
Цефазолин (кефзол)	Внутримышечно, внутривенно по 1-2 г каждые 8-12 ч
Цефалотин	Внутримышечно, внутривенно по 0.5-2 г каждые 4-6 ч
Цефалексин	Внутрь по 0.5 г 4 раза в день
Цефуросим (кетоцеф)	Внутримышечно, внутривенно по 0.75-1.5 г 3 раза в сутки
Цефуросим-аксетил	Внутрь по 0.25-0.5 г 2 раза в день
Цефаклор (цекур)	Внутрь по 0.25-0.5 г 3 раза в сутки
Цефотаксим (клафоран)	Внутримышечно, внутривенно по 1-2 г 3 раза в сутки
Цефтизоксим (эпоцелин)	Внутримышечно, внутривенно по 1-4 г 2-3 раза в сутки
Цефтазидим (фортум)	Внутримышечно, внутривенно по 1-2 г 2-3 раза в сутки
Цефобид (цефоперазон)	Внутримышечно, внутривенно по 2-4 г 2-3 раза в сутки
Цефтриаксон (лонгачеф)	Внутримышечно, внутривенно по 0.5-1 г 1-2 раза в сутки
Карбапенемы	
Имипинем + циластатин (1:1)	Внутривенно капельно по 0.5-1 г на 100 мл 5% раствора глюкозы или внутримышечно по 0.5-0.75 г каждые 12 ч с лидокаином
Монобактамы	
Азтреонам (азактам)	Внутримышечно, внутривенно по 1-2 г каждые 6-8 ч или по 0.5-1 г каждые 8-12 ч
Аминогликозиды	
Гентамицин (гарамицин)	Внутримышечно, внутривенно по 3-5 мг/кг в сутки в 2-3 введения
Тобрамицин (бруламицин)	Внутримышечно, внутривенно по 3-5 мг/кг в сутки в 2-3 введения
Сизомицин	Внутримышечно, внутривенно капельно на 5% растворе глюкозы
Амикацин	Внутримышечно, внутривенно по 15 мг/кг в сутки в 2 введения
Тетрациклины	
Метациклин (рондомицин)	Внутрь по 0.3 г 2 раза в день за 1-1.5 ч до еды
Доксициклин (вибрамицин)	Внутрь, внутривенно (капельно) по 0.1 г 2 раза в день
Линкозамыны	
Линкомицин (линкоцин)	Внутрь, внутривенно, внутримышечно; внутрь по 0.5 г 4 раза в день; парентерально по 0.6 г 2 раза в день
Клиндамицин (далацин)	Внутрь по 0.15-0.45 г каждые 6 ч; внутривенно, внутримышечно по 0.6 г каждые 6-8 ч

Препарат	Суточная доза
Группа левомецетина	
Хлорамфеникол (левомецетин)	Внутрь по 0.5 г 4 раза в день
Левомецетина сукцинат (хлороцид С)	Внутримышечно, внутривенно по 0.5-1 г 3 раза в сутки
Фосфомицин (фосфоцин)	Внутрь по 0.5 г каждые 6 ч; внутривенно струйно, капельно по 2-4 г каждые 6-8 ч

3.1.1. Препараты группы пенициллинов

При неизвестной этиологии хронического пиелонефрита (не идентифицирован возбудитель) из препаратов группы пенициллинов лучше избрать пенициллины с расширенным спектром активности — ампициллин, амоксициллин). Эти препараты активно влияют на грамотрицательную флору, на большинство грамположительных микроорганизмов, но к ним не чувствительны стафилококки, вырабатывающие пенициллиназу. В этом случае их необходимо комбинировать с оксациллином (ампиоксом) или применять высокоэффективные комбинации ампициллина с ингибиторами β -лактамаз (пенициллиназ): *уназин* (ампициллин + сульбактам) или *аугментин* (амоксициллин + клавуланат). Выраженной антисинегнойной активностью обладают карбенициллин и азлоциллин.

3.1.2. Препараты группы цефалоспоринов

Цефалоспорины являются очень активными, оказывают мощное бактерицидное действие, имеют широкий антимикробный спектр (активно влияют на грамположительную и грамотрицательную флору), но слабо действуют или почти не действуют на энтерококки. Активное влияние на синегнойную палочку из цефалоспоринов оказывают только цефтазидим (фортум), цефоперазон (цефобид).

3.1.3. Препараты карбапенемов

Карбапенемы имеют широкий спектр действия (грамположительная и грамотрицательная флора, в том числе синегнойная палочка и стафилококки, продуцирующие пенициллиназу — β -лактамазу).

При лечении пиелонефрита из препаратов этой группы применяется имипинем, но обязательно в сочетании с циластатином, так как циластатин является ингибитором дегидропептидазы и тормозит почечную инактивацию имипинема.

Имипинем является антибиотиком резерва и назначается при тяжелых инфекциях, вызванных множественно устойчивыми штаммами микроорганизмов, а также при смешанных инфекциях.

3.1.4. Препараты монобактамов

Монобактамы (моноциклические β -лактамы) обладают мощным бактерицидным эффектом против грамотрицательной флоры и высокой устойчивостью к действию пенициллиназ (β -лактамаз). К препаратам этой группы относится азтреонам (азактам).

3.1.5. Препараты аминогликозидов

Аминогликозиды обладают мощным и более быстрым бактерицидным действием, чем β -лактамы антибиотиков, обладают широким антимикробным спектром (грамположительная, грамотрицательная флора, синегнойная палочка). Следует помнить о возможном нефротоксическом действии аминогликозидов.

3.1.6. Препараты линкозамин

Линкозамин (линкомицин, клиндамицин) обладают бактериостатическим действием, имеют достаточно узкий спектр активности (грамположительные кокки — стрептококки, стафилококки, в том числе, вырабатывающие пенициллиназу; неспорообразующие анаэробы). Линкозамин не активен в отношении энтерококков и грамотрицательной флоры. К линкозамину быстро развивается устойчивость микрофлоры, особенно стафилококков. При тяжелом течении хронического пиелонефрита линкозамин следует сочетать с аминогликозидами (гентамицином) или с другими антибиотиками, действующими на грамотрицательные бактерии.

3.1.7. Левомецетин

Левомецетин — бактериостатический антибиотик, активен в отношении грамположительных, грамотрицательных, аэробных, анаэробных бактерий, микоплазм, хламидий. Синегнойная палочка устойчива к левомецетину.

3.1.8. Фосфомицин

Фосфомицин — бактерицидный антибиотик с широким спектром действия (действует на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, эффективен также в отношении возбудителей, устойчивых к другим антибиотикам). Препарат выводится в неизменном виде с мочой, поэтому является весьма эффективным при пиелонефритах и даже считается препаратом резерва при этом заболевании.

3.1.9. Учет реакций мочи

При назначении антибиотиков при пиелонефрите следует учитывать реакцию мочи.

При кислой реакции мочи усиливается действие следующих антибиотиков:

- пенициллина и его полусинтетических препаратов;
- тетрациклинов;
- новобиоцина.

При щелочной реакции мочи усиливается действие следующих антибиотиков:

- эритромицина;
- олеандомицина;
- линкомицина, далацина;
- аминогликозидов.

Препараты, действие которых не зависит от реакции среды:

- левомецетин;
- ристомин;
- ванкомицин.

3.2. Сульфаниламиды

Сульфаниламиды в лечении больных хроническим пиелонефритом применяются реже, чем антибиотики. Они обладают бактериостатическими свойствами, действуют на грамположительные и грамотрицательные кокки, грамотрицательные «палочки» (кишечная палочка), хламидии. Однако к сульфаниламидам не чувствительны энтерококки, синегнойная палочка, анаэробы. Действие сульфаниламидов возрастает при щелочной реакции мочи.

Уросульфам — назначается по 1 г 4-6 раз в сутки, при этом в моче создается высокая концентрация препарата.

Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом — характеризуются синергизмом, выраженным бактерицидным эффектом и широким спектром активности (грамположительная флора — стрептококки, стафилококки, в том числе пенициллиназопродуцирующие; грамотрицательная флора — бактерии, хламидии, микоплазмы). Препараты не действуют на синегнойную палочку и анаэробы.

Бактрим (бисептол) — сочетание 5 частей сульфаметоксазола и 1 части триметоприма. Назначается внутрь в таблетках по 0.48 г по 5-6 мг/кг в сутки (в 2 приема); внутривенно в ампулах по 5 мл (0.4 г сульфаметоксазола и 0.08 г триметоприма) в изотоническом растворе натрия хлорида 2 раза в сутки.

Гросептол (0.4 г сульфаметоксазола и 0.08 г триметоприма в 1 таблетке) — назначается внутрь 2 раза в сутки в средней дозе 5-6 мг/кг в сутки.

Лиданприм — комбинированный препарат, содержащий сульфаметрол и триметоприм.

Указанные сульфаниламиды хорошо растворяются в моче, почти не выпадают в виде кристаллов в мочевыводящих путях, однако все равно целесообразно каждый прием препарата запивать содовой водой. Необходимо в ходе лечения также контролировать число лейкоцитов в крови, так как возможно развитие лейкопении.

3.3. Хинолоны

Хинолоны имеют в своей основе 4-хинолон и классифицируются на два поколения:

I поколение:

- налидиксовая кислота (невиграмон);
- оксолиновая кислота (грамурин);
- пипемидиевая кислота (палин).

II поколение (фторхинолоны):

- ципрофлоксацин (ципробай);
- офлоксацин (таривид);
- пефлоксацин (абактал);
- норфлоксацин (нолицин);
- ломефлоксацин (максаквин);
- эноксацин (пенетрекс).

3.3.1. I поколение хинолонов

Налидиксовая кислота (невиграмон, неграм) — препарат эффективен при инфекциях мочевыводящих путей, вызванных грамотрицательными бактериями, кроме синегнойной палочки. Малоэффективен в отношении грамположительных бактерий (стафилококк, стрептококк) и анаэробов. Действует бактериостатически и бактерицидно. При приеме препарата внутрь создается высокая концентрация его в моче.

При ощелачивании мочи антимикробный эффект налидиксовой кислоты увеличивается.

Выпускается в капсулах и таблетках по 0.5 г. Назначается внутрь по 1-2 таблетки 4 раза в день не менее 7 дней. При длительном лечении применяют по 0.5 г 4 раза в день.

Возможные побочные действия препарата: тошнота, рвота, головная боль, головокружение, аллергические реакции (дерматит, повышение температуры тела, эозинофилия), повышение чувствительности кожи к солнечному свету (фотодерматозы).

Противопоказания к применению невигамона: нарушение функции печени, почечная недостаточность.

Не следует назначать налидиксовую кислоту одновременно с нитрофуранами, так как при этом уменьшается антибактериальный эффект.

Оксолиновая кислота (грамурин) — по антимикробному спектру грамуринов близок к налидиксовой кислоте, он эффективен в отношении грамотрицательных бактерий (кишечная палочка, протей), золотистого стафилококка.

Выпускается в таблетках по 0.25 г. Назначается по 2 таблетки 3 раза в день после еды не менее 7-10 дней (до 2-4 недель).

Побочные действия те же, что при лечении невивграмоном.

Пипемидиевая кислота (палин) — эффективна в отношении грамотрицательной флоры, а также псевдомонас, стафилококков.

Выпускается в капсулах по 0.2 г и таблетках по 0.4 г. Назначается по 0.4 г 2 раза в день в течение 10 и более дней.

Переносимость препарата хорошая, иногда бывают тошнота, аллергические кожные реакции.

3.3.2. II поколение хинолонов (фторхинолоны)

Фторхинолоны — новый класс синтетических антибактериальных средств широкого спектра действия. Фторхинолоны имеют широкий спектр действия, они активны в отношении грамотрицательной флоры (кишечная палочка, энтеробактер, синегнойная палочка), грамположительных бактерий (стафилококк, стрептококк), легионелл, микоплазм. Однако к ним малочувствительны энтерококки, хламидии, большинство анаэробов. Фторхинолоны хорошо проникают в различные органы и ткани: легкие, почки, кости, простату, имеют длительный период полувыведения, поэтому могут применяться 1-2 раза в день.

Побочные эффекты (аллергические реакции, диспептические расстройства, дисбактериоз, возбуждение) встречаются довольно редко.

Ципрофлоксацин (ципробай) является “золотым стандартом” среди фторхинолонов, так как по силе противомикробного действия превосходит многие антибиотики.

Выпускается в таблетках по 0.25 и 0.5 г и во флаконах с инфузионным раствором, содержащим 0.2 г ципробай. Назначается внутрь независимо от приема пищи по 0.25-0.5 г 2 раза в день, при очень тяжелом обострении пиелонефрита препарат вводят вначале внутривенно капельно по 0.2 г 2 раза в день, а затем продолжают пероральный прием.

Офлоксацин (таривид) — выпускается в таблетках по 0.1 и 0.2 г и во флаконах для внутривенного введения по 0.2 г.

Чаще всего офлоксацин назначают по 0.2 г 2 раза в день внутрь, при очень тяжелых инфекциях препарат вначале вводят внутривенно в дозе 0.2 г 2 раза в день, затем переходят на пероральный прием.

Пефлоксацин (абактал) — выпускается в таблетках по 0.4 г и ампулах по 5 мл, содержащих 400 мг абактала. Назначается внутрь по 0.2 г 2 раза в день во время еды, при тяжелом состоянии вводят внутривенно капельно 400 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы (нельзя растворять абактал в солевых растворах) утром и вечером, а затем переходят на прием внутрь.

Норфлоксацин (нолицин) — выпускается в таблетках по 0.4 г, назначается внутрь по 0.2-0.4 г 2 раза в сутки, при острых инфекциях мочевыводящих путей в течение 7-10 дней, при хронических и рецидивирующих инфекциях — до 3 месяцев.

Ломефлоксацин (максаквин) — выпускается в таблетках по 0.4 г, назначается внутрь по 400 мг 1 раз в день в течение 7-10 дней, в тяжелых случаях можно применять и более длительно (до 2-3 месяцев).

Эноксацин (пенетрекс) — выпускается в таблетках по 0.2 и 0.4 г, назначается внутрь по 0.2-0.4 г 2 раза в сутки, нельзя комбинировать с НПВС (могут возникать судороги).

В связи с тем, что фторхинолоны оказывают выраженное действие на возбудителей мочевых инфекций, они рассматриваются как средство выбора в лечении хронического пиелонефрита. При неосложненных мочевых инфекциях считают достаточным трехдневный курс лечения фторхинолонами, при осложненных мочевых инфекциях лечение продолжают в течение 7-10 дней, при хронических инфекциях мочевыводящих путей возможно и более длительное применение (3-4 недели).

Установлено, что можно комбинировать фторхинолоны с бактерицидными антибиотиками — антисинегнойными пенициллинами (карбенициллин, азлоциллин), цефтазидимом и имипенемом. Указанные комбинации назначаются при появлении устойчивых к монотерапии фторхинолонами штаммов бактерий.

Следует подчеркнуть низкую активность фторхинолонов в отношении пневмококка и анаэробов.

3.4. Нитрофурановые соединения

Нитрофурановые соединения обладают широким спектром активности (грамположительные кокки — стрептококки, стафилококки; грамотрицательные палочки — кишечная палочка, протей, клебсиелла, энтеробактер). Нечувствительны к нитрофурановым соединениям анаэробы, псевдомонас.

В ходе лечения нитрофурановые соединения могут оказывать нежелательные побочные действия: диспептические расстройства; гепатотоксичность; нейротоксичность (поражение центральной и периферической нервной системы), особенно при почечной недостаточности и длительном лечении (более 1.5 месяцев).

Противопоказания к назначению нитрофурановых соединений: тяжелая патология печени, почечная недостаточность, заболевания нервной системы.

Наиболее часто при лечении хронического пиелонефрита применяются следующие нитрофурановые соединения.

Фурадонин — выпускается в таблетках по 0.1 г; хорошо всасывается в ЖКТ, создает низкие концентрации в крови, высокие — в моче. Назначается внутрь по 0.1-0.15 г 3-4 раза в день во время или после еды. Продолжительность курса лечения составляет 5-8 дней, при отсутствии эффекта в течение этого срока продолжать лечение нецелесообразно. Эффект фурадонина усиливается при кислой реакции мочи и ослабляется при pH мочи ≥ 8 .

Препарат рекомендуется при хроническом пиелонефрите, но нецелесообразен при остром пиелонефрите, так как не создает высокой концентрации в ткани почек.

Фурагин — по сравнению с фурадоном лучше всасывается в ЖКТ, лучше переносится, но концентрации его в моче более низкие. Выпускается в таблетках и капсулах по 0.05 г и в виде порошка в банках по 100 г.

Применяется внутрь по 0.15-0.2 г 3 раза в день. Продолжительность курса лечения — 7-10 дней. При необходимости курс лечения повторяют через 10-15 дней.

При тяжелом течении обострения хронического пиелонефрита можно вводить внутривенно капельно растворимый фурагин или *солафур* (300-500 мл 0.1% раствора в течение суток).

Нитрофурановые соединения хорошо сочетаются с антибиотиками аминогликозидами, цефалоспоридами, но не сочетаются с пенициллинами и левомецетином.

3.5. Хинолины (производные 8-оксихинолина)

Нитроксолин (5-НОК) — выпускается в таблетках по 0.05 г. Обладает широким спектром антибактериального действия, т.е. влияет на грамотрицательную и грамположительную флору, быстро всасывается в ЖКТ, выделяется в неизменном виде почками и создает высокую концентрацию в моче.

Назначается внутрь по 2 драже 4 раза в день не менее 2-3 недель. В резистентных случаях назначается по 3-4 драже 4 раза в день. По мере надобности можно применять длительно курсами по 2 недели в месяц.

Токсичность препарата незначительная, возможны побочные явления: желудочно-кишечные расстройства, кожные сыпи. При лечении 5-НОК моча приобретает шафранно-желтый цвет.

При лечении больных хроническим пиелонефритом следует учитывать нефротоксичность препаратов и отдавать предпочтение наименее нефротоксичным — пенициллину и полусинтетическим пенициллинам, карбенициллину, цефалоспоридам, левомецетину, эритромицину. Наиболее нефротоксична группа аминогликозидов.

При невозможности определить возбудителя хронического пиелонефрита или до получения данных антибиотикограммы сле-

дует назначать антибактериальные препараты широкого спектра действия: ампиокс, карбенициллин, цефалоспорины, хинолоны нитроксолин.

При развитии ХПН дозы уроантисептиков уменьшаются, а интервалы увеличиваются (см. гл. "Лечение хронической почечной недостаточности"). Аминогликозиды при ХПН не назначаются, нитрофурановые соединения и налидиксовую кислоту можно назначать при ХПН только в латентной и компенсированной стадиях.

С учетом необходимости коррекции дозы при ХПН можно выделить четыре группы антибактериальных средств:

- антибиотики, применение которых возможно в обычных дозах: диклоксациллин, эритромицин, левомецетин, олеандомицин;
- антибиотики, доза которых снижается на 30% при повышении содержания мочевины в крови более чем в 2.5 раза по сравнению с нормой: пенициллин, ампициллин, оксациллин, метициллин; эти препараты не нефротоксичны, но при ХПН кумулируют и дают побочные эффекты;
- антибактериальные препараты, применение которых при ХПН требует обязательной коррекции дозы и интервалов введения: гентамицин, карбенициллин, стрептомицин, канамицин, бисептол;
- антибактериальные средства, применение которых не рекомендуется при выраженной ХПН: тетрациклины (кроме доксициклина), нитрофураны, невивграмон.

Лечение антибактериальными средствами при хроническом пиелонефрите проводится систематически и длительно. Первоначальный курс антибактериального лечения составляет 6-8 недель, в течение этого времени необходимо добиться подавления инфекционного агента в почке. Как правило, за этот срок удается добиться ликвидации клинических и лабораторных проявлений активности воспалительного процесса. При тяжелом течении воспалительного процесса прибегают к различным комбинациям антибактериальных средств. Эффективна комбинация пенициллина и его полусинтетических препаратов. Препараты налидиксовой кислоты можно комбинировать с антибиотиками (карбенициллином, аминогликозидами, цефалоспоридами). С антибиотиками сочетается 5-НОК. Прекрасно сочетаются и взаимно усиливают действие бактерицидные антибиотики (пенициллины и цефалоспорины, пенициллины и аминогликозиды).

После достижения у больного стадии ремиссии антибактериальное лечение следует продолжать прерывистыми курсами. Повторные курсы антибактериальной терапии больных хроническим пиелонефритом необходимо назначать за 3-5 дней до предполагаемого появления у них признаков обострения заболевания с тем,

чтобы постоянно в течение длительного времени сохранялась фаза ремиссии. Повторные курсы антибактериального лечения проводятся по 8-10 дней препаратами, к которым ранее выявлена чувствительность возбудителя заболевания, так как в латентной фазе воспаления и при ремиссии бактериурия отсутствует.

Методики противорецидивных курсов при хроническом пиелонефрите изложены ниже.

А. Я. Пытель рекомендует проводить лечение хронического пиелонефрита в два этапа. В течение первого периода лечение проводится непрерывно с заменой антибактериального препарата другим каждые 7-10 дней до тех пор, пока не наступит стойкое исчезновение лейкоцитурии и бактериурии (на период не менее 2 месяцев). После этого в течение 4-5 месяцев проводится прерывистое лечение антибактериальными препаратами по 15 дней с интервалами 15-20 дней. При стойкой длительной ремиссии (после 3-6 месяцев лечения) можно не назначать антибактериальные средства. После этого проводится противорецидивное лечение — последовательное (3-4 раза в год) курсовое применение антибактериальных средств, антисептиков, лекарственных растений.

4. Применение НПВС

В последние годы обсуждается возможность применения при хроническом пиелонефрите НПВС. Эти препараты оказывают противовоспалительное действие в связи с уменьшением энергетического обеспечения участка воспаления, снижают капиллярную проницаемость, стабилизируют мембраны лизосом, вызывают легкое иммунодепрессантное действие, жаропонижающий и обезболивающий эффект.

Кроме того, применение НПВС направлено на снижение реактивных явлений, вызванных инфекционным процессом, предотвращение пролиферации, разрушение фиброзных барьеров с тем, чтобы антибактериальные препараты достигли воспалительного очага. Однако установлено, что индометацин при длительном применении может вызвать некроз почечных сосочков и нарушение гемодинамики почки (Ю. А. Пытель).

Из НПВС наиболее целесообразен прием *вольтарена* (диклофенак-натрия), обладающего мощным противовоспалительным действием и наименее токсичного. Вольтарен назначается по 0.25 г 3-4 раза в день после еды в течение 3-4 недель.

5. Улучшение почечного кровотока

Нарушению почечного кровотока принадлежит важная роль в патогенезе хронического пиелонефрита. Установлено, что при этом заболевании происходит неравномерное распределение почечного кровотока, что выражается в гипоксии коры и флестазе в медуллярном веществе (Ю. А. Пытель, И. И. Золотарев, 1974). В

связи с этим в комплексной терапии хронического пиелонефрита необходимо использовать препараты, корригирующие нарушения кровообращения в почке. С этой целью применяются следующие средства.

Трентал (пентоксифиллин) — повышает эластичность эритроцитов, снижает агрегацию тромбоцитов, усиливает клубочковую фильтрацию, оказывает легкое диуретическое действие, увеличивает доставку кислорода в область пораженных ишемией тканей, а также пульсовое кровенаполнение почки.

Трентал назначается внутрь по 0.2-0.4 г 3 раза в день после еды, через 1-2 недели дозу уменьшают до 0.1 г 3 раза в день. Продолжительность курса лечения — 3-4 недели.

Курантил — уменьшает агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию, назначается по 0.025 г 3-4 раза в день в течение 3-4 недель.

Венорутон (троксевазин) — уменьшает капиллярную проницаемость и отек, ингибирует агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, уменьшает ишемическое повреждение тканей, увеличивает капиллярный кровоток и венозный отток из почки. Венорутон является полусинтетическим производным рутина. Препарат выпускается в капсулах по 0.3 г и ампулах по 5 мл 10% раствора.

Ю. А. Пытель и Ю. М. Есиповский предлагают в целях сокращения сроков лечения обострения хронического пиелонефрита назначать дополнительно к антибактериальной терапии венорутон внутривенно в дозе 10-15 мг/кг в течение 5 дней, затем внутрь по 5 мг/кг 2 раза в день в течение всего курса лечения.

Гепарин — уменьшает агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию, обладает противовоспалительным и антикомплемментарным, иммунодепрессантным действием, ингибирует цитотоксическое действие Т-лимфоцитов, в малых дозах защищает интиму сосудов от повреждающего действия эндотоксина.

При отсутствии противопоказаний (геморрагического диатеза, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки) можно назначать гепарин на фоне комплексной терапии хронического пиелонефрита по 5000 ЕД 2-3 раза в день под кожу живота в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы в течение 7-10 дней до полной отмены.

6. Функциональная пассивная гимнастика почек

Суть функциональной пассивной гимнастики почек заключается в периодическом чередовании функциональной нагрузки (за счет назначения салуретика) и состояния относительного покоя. Салуретики, вызывая полиурию, способствуют максимальной мобилизации всех резервных возможностей почки путем включения в деятельность большого количества нефронов (в нормальных фи-

зиологических условиях лишь 50-85% клубочков находится в активном состоянии). При функциональной пассивной гимнастике почек происходит усиление не только диуреза, но и почечного кровотока. Благодаря возникшей гиповолемии повышается концентрация антибактериальных веществ в сыворотке крови, в почечной ткани, увеличивается их эффективность в зоне воспаления.

В качестве средства функциональной пассивной гимнастики почек обычно используется лазикс (Ю. А. Пытель, И. И. Золотарев, 1983). Назначается 2-3 раза в неделю 20 мг лазикса внутривенно или 40 мг фуросемида внутрь с контролем суточного диуреза, содержания электролитов в сыворотке крови и биохимических показателей крови.

Отрицательные реакции, которые могут возникать при пассивной гимнастике почек:

- длительное использование метода может привести к истощению резервных возможностей почек, что проявляется ухудшением их функций;
- бесконтрольное проведение пассивной гимнастики почек может привести к нарушению водно-электролитного баланса;
- пассивная гимнастика почек противопоказана при нарушении пассажа мочи из верхних мочевых путей.

7. Фитотерапия

В комплексной терапии хронического пиелонефрита применяются лекарственные средства, обладающие противовоспалительным, мочегонным, а при развитии гематурии — кровоостанавливающим действием (табл. 38).

Табл. 38. Лекарственные растения, применяемые при хроническом пиелонефрите

Название растения	Действие			
	мочегонное	бактерицидное	вяжущее	кровоостанавливающее
Алтей	-	++	-	-
Брусника	++	++	-	-
Бузина черная	++	+	+	-
Деясил	++	+	-	+
Заеробой	+	+++	++	+
Кукурузные рыльца	++	++	+	+
Крапива	-	++	+	+++
Корень дягиля	++	-	-	-
Листья березы	++	-	-	-
Пырей	++	-	-	-
Почечный чай	+++	-	-	-

Названия растения	Действие			
	мочегонное	бактерицидное	вяжущее	кровоостанавливающее
Хаощ полеаой	+++	+	+	++
Ромашка	-	++	-	-
Рябина	++	+	+	++
Толокнянка	+++	++	+	-
Цаетки васьилька	++	+	-	-
Клюква	+	+	-	-
Лист земляники	+	-	-	++

Толокнянка (медвежьи ушки) — содержит арбутин, расщепляющийся в организме на гидрохинон (антисептик, оказывающий в мочевыводящих путях антибактериальное действие) и глюкозу. Применяется в виде отваров (30 г на 500 мл) по 2 столовые ложки 5-6 раз в день. Толокнянка проявляет действие в щелочной среде, поэтому прием отвара надо сочетать с приемом внутрь щелочных минеральных вод («Боржоми»), содовых растворов. Для подщелачивания мочи употребляют яблоки, груши, малину.

Листья брусники — обладают антимикробным и мочегонным действием. Последнее связано с наличием в листьях брусники гидрохинона. Применяется в виде отвара (2 столовые ложки на 1½ стакана воды). Назначается по 2 столовые ложки 5-6 раз в день. Так же, как и толокнянка, лучше действует в щелочной среде. Подщелачивание мочи производится так же, как описано выше.

Клюквенный сок, морс (содержит натрия бензоат) — обладает антисептическим действием (увеличивается синтез в печени из бензоата гиппуровой кислоты, которая, выделяясь с мочой, вызывает бактериостатический эффект). Принимают по 2-4 стакана в день.

При лечении хронического пиелонефрита рекомендуются следующие сборы (Е. А. Ладынина, Р. С. Морозова, 1987).

Сбор № 1

Корень аира	2 ч.	2-3 столовые ложки сбора с вечера
Цветки бузины	4 ч.	заливают 0.5 л крутого кипятка,
Трава зверобоя	5 ч.	переливают в термос, настаивают 6
Семя льна	3 ч.	ч. Принимают в теплом виде а 3
Трава мелиссы	2 ч.	приема за 20-30 мин до еды
Лист почечного чая	3 ч.	
Трава спорыша	5 ч.	
Лист толокнянки	5 ч.	
Плоды фенхеля	2 ч.	

Сбор № 2

Побеги багульника	5 ч.	Готовить и принимать так же, как сбор № 1
Трава вероники	5 ч.	
Трава зверобоя	5 ч.	
Рыльца кукурузы	3 ч.	
Семя льна	2 ч.	
Лист мяты	3 ч.	
Почки сосны	3 ч.	
Трава хвоща полевого	4 ч.	

Н. Г. Ковалева рекомендует следующий сбор:

Сбор № 3

Листья смородины черной	10 г	5-6 г сбора заливают 500 мл кипятка, накрывают крышкой и нагревают в кипящей воде (на водяной бане) в течение 30 мин. Принимают в теплом виде по 150 мл 3 раза в день до еды в течение 4-8 недель
Листья березы	10 г	
Плоды можжевельника	10 г	
Шишки хмеля	10 г	
Листья толокнянки	20 г	
Листья брусники	20 г	
Листья подорожника	20 г	
Листья крапивы	30 г	
Плоды шиповника	40 г	
Ягоды земляники	60 г	
Трава хвоща полевого	60 г	

При обострении хронического пиелонефрита, сопровождающегося щелочной реакцией, целесообразно использовать следующий сбор:

Сбор № 4

Лист толокнянки	5 ч.	3 столовые ложки сбора высыпают в термос, заливают 0,5 л кипятка, настаивают 6 ч. Принимают в 3 приема в течение дня за 20-30 мин до еды в течение 10-14 дней
Почки березы	3 ч.	
Трава хвоща полевого	5 ч.	

В качестве поддерживающей антибактериальной терапии рекомендуется следующий сбор:

Сбор № 5

Трава хвоща полевого	1 дес. ложка	Смесь заливают 3 стаканами кипятка и нагревают на кипящей водяной бане 10 мин. Принимают по 1 столовой ложке 3 раза в день до еды в течение 3 недель каждого месяца на протяжении 1,5-2 лет
Плоды можжевельника	1 ст. ложка	
Корень солодки	1 ст. ложка	
Листья толокнянки	1 дес. ложка	
Листья брусники	1 ст. ложка	

Считается целесообразным при хроническом пиелонефрите назначать сочетания трав следующим образом: одну мочегонную и две бактерицидные в течение 10 дней (например, цветки василька — листья брусничника — листья толокнянки), а затем две мочегонные и одну бактерицидную (например, цветки василька — листья березы — листья толокнянки). Лечение лекарственными растениями проводится долго — месяцами и даже годами.

В течение всего осеннего сезона желателен есть арбузы в связи с их выраженным мочегонным действием.

Наряду с приемом сборов внутрь полезны ванны с лекарственными растениями:

Сбор № 6 (для ванны)

Корни одуванчика	4 ч.	100 г смеси настоять на 1 л крутого кипятка в течение 2 ч, процедить и влить в принимаемую ванну (температура воды 32-36 °С). Прием ванны длится 10-15 мин. После ванны необходимо сразу лечь в постель, легко промокнуть тело полотенцем. Курс лечения — 10-15 ванн
Корни цикория	4 ч.	
Рыльца кукурузы	3 ч.	
Трава сушеницы	5 ч.	
Листья березы	3 ч.	
Листья аира	3 ч.	
Трава ромашки	4 ч.	
Трава чистотела	4 ч.	
Трава вереска	3 ч.	
Побеги можжевельника	3 ч.	

8. Повышение общей реактивности организма и иммуномодулирующая терапия

В целях повышения реактивности организма и для быстрого купирования обострения рекомендуются:

- поливитаминные комплексы;
- адаптогены (настойка женьшеня, китайского лимонника по 30-40 капель 3 раза в день) в течение всего периода лечения обострения;
- метилурацил по 1 г 4 раза в день в течение 15 дней.

В последние годы установлена большая роль аутоиммунных механизмов в развитии хронического пиелонефрита. Аутоиммунным реакциям способствует дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов. Для устранения иммунных нарушений применяются иммуномодуляторы. Они назначаются при длительном, плохо купирующемся обострении хронического пиелонефрита. В качестве иммуномодуляторов применяются следующие препараты.

Левамизол (декарис) — стимулирует функцию фагоцитоза, нормализует функцию Т- и В-лимфоцитов, увеличивает интерферонпродуцирующую способность Т-лимфоцитов. Назначается по

150 мг 1 раз в 3 дня в течение 2-3 недель под контролем количества лейкоцитов в крови (существует опасность лейкопении).

Тималин — нормализует функцию Т- и В-лимфоцитов, вводится внутримышечно по 10-20 мг 1 раз в день в течение 5 дней.

Т-активин — механизм действия тот же, применяется внутримышечно по 100 мкг 1 раз в день в течение 5-6 дней.

Уменьшая выраженность аутоиммунных реакций, нормализуя работу иммунной системы, иммуномодуляторы способствуют быстрейшему купированию обострения хронического пиелонефрита и уменьшают количество рецидивов. В ходе лечения иммуномодуляторами необходимо контролировать иммунный статус.

9. Физиотерапевтическое лечение

Физиотерапевтическое лечение применяется в комплексной терапии хронического пиелонефрита.

Физиотерапевтические методики оказывают следующее воздействие:

- усиливают кровенаполнение почки, повышают почечный плазмоток, что улучшает доставку к почкам антибактериальных средств;
- снимают спазм гладкой мускулатуры почечных лоханок и мочеточников, что способствует отхождению слизи, мочевых кристаллов, бактерий.

Применяются следующие физиопроцедуры.

1. *Электрофорез фурадонина на область почек.* Раствор для электрофореза содержит: фурадонина — 1 г, 1н.-раствора NaOH — 2,5 г, дистиллированной воды — 100 мл. Перемещение лекарства происходит от катода к аноду. Курс лечения состоит из 8-10 процедур.
2. *Электрофорез эритромицина на область почек.* Раствор для электрофореза содержит: эритромицина — 100,000 ЕД, спирта этилового 70% — 100 г. Перемещение лекарства происходит от анода к катоду.
3. *Электрофорез кальция хлорида на область почек.*
4. *УЗВ* в дозе 0.2-0.4 Вт/см² в импульсном режиме в течение 10-15 мин при отсутствии мочекаменной болезни.
5. *Сантиметровые волны* ("Луч-58") на область почки, 6-8 процедур на курс лечения.
6. *Тепловые процедуры* на область больной почки: диатермия, лечебная грязь, диатермогрязь, озокеритовые и парафиновые аппликации.

10. Симптоматическое лечение

При развитии артериальной гипертензии назначаются гипотензивные средства (резерпин, адельфан, бринердин, кристепин, допегит), при развитии анемии — железосодержащие препараты, при выраженной интоксикации — внутривенное капельное вливание гемодеза, некомпенсана.

11. Санаторно-курортное лечение

Основным санаторно-курортным фактором при хронических пиелонефритах являются минеральные воды, которые применяются внутрь и в виде минеральных ванн.

Минеральные воды обладают противовоспалительным эффектом, улучшают почечный плазмоток, клубочковую фильтрацию, оказывают мочегонный эффект, способствуют отхождению солей, влияют на pH мочи (сдвигают реакцию мочи в щелочную сторону).

Используют следующие курорты с минеральными водами: Железноводск, Трускавец, Джермук, Саирме, Березовские минеральные воды, Славяновский и Смирновский минеральные источники.

Минеральная вода "Нафтуса" курорта Трускавец уменьшает спазм гладкой мускулатуры почечной лоханки и мочеточников, что способствует отхождению мелких камней. Кроме того, она обладает и противовоспалительным действием.

"Смирновская", "Славяновская" минеральные воды являются гидрокарбонатно-сульфатно-натриево-кальциевыми, чем обусловлено их противовоспалительное действие.

Прием минеральных вод внутрь способствует уменьшению воспалительных явлений в почках и мочевых путях, "вымыванию" из них слизи, микробов, мелких камней, "песка".

На курортах лечение минеральными водами сочетается с физиотерапевтическим лечением.

Противопоказаниями к санаторно-курортному лечению являются:

- высокая артериальная гипертензия;
- выраженная анемия;
- ХПН.

12. Плановое противорецидивное лечение

Цель планового противорецидивного лечения — предупредить развитие рецидива, обострения хронического пиелонефрита. Единой системы противорецидивного лечения не существует.

Я. А. Пытель рекомендует последовательно (3-4 раза в год) проводить курсы лечения антибактериальными средствами, анти-септиками, лекарственными растениями.

О. Л. Тиктинский (1974) рекомендует следующую методику противорецидивного лечения:

1-я неделя — бисептол (1-2 таблетки на ночь);

2-я неделя — растительный уроантисептик;

3-я неделя — 2 таблетки 5-НОК на ночь;

4-я неделя — левомицетин (1 таблетка на ночь).

В последующие месяцы, сохраняя указанную последовательность, можно заменять препараты на аналогичные из той же группы. При отсутствии обострения в течение 3 месяцев можно перейти на растительные уроантисептики в течение 2 недель в месяц. Подобный цикл повторяется, после чего при отсутствии обострения возможны перерывы в лечении продолжительностью 1-2 недели.

Существует и другой вариант противорецидивного лечения:

1-я неделя — клюквенный морс, отвары шиповника, поливитамины;

2-я и 3-я недели — лекарственные сборы (хвощ полевой, плоды можжевельника, корень солодки, листья березы, толокнянки, брусничника, трава чистотела);

4-я неделя — антибактериальный препарат, сменяющийся каждый месяц.

Л. Г. Брюховецкий (1991) рекомендует после завершения стационарного этапа лечения каждый последующий месяц проводить 10-дневные противорецидивные курсы.

13. Лечение ХПН

См. гл. "Лечение хронической почечной недостаточности".

14. Диспансеризация

Больные хроническим пиелонефритом наблюдаются урологом, терапевтом и стоматологом 2 раза в год. Больные проходят регулярное обследование, которое включает изучение анамнеза и жалоб, измерение АД, анализ мочи, посевы мочи, пробу по Зимницкому, определение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, ультразвуковое исследование почек.

Оздоровительные мероприятия включают: диету, санацию очагов инфекции, антибактериальную терапию, поливитаминотерапию, улучшение микроциркуляции, санаторно-курортное лечение.

При появлении артериальной гипертензии и ХПН осмотры терапевтом проводятся 4-6 раз в год.

Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности.

Легкое обострение хронического пиелонефрита — 15-20 дней.

Обострение средней тяжести (без стойкой ХПН) — 30-35 дней, в том числе стационарное лечение — 20-25 дней.

При повторном обострении в течение года и невозможности трудоустройства по ВКК — направление больных на МРЭК.

Тяжелое обострение — стационарное лечение 45-55 дней.

При развитии стойкой ХПН трудоспособность зависит от ее степени. При выраженной степени больные направляются на МРЭК для получения группы инвалидности.

Лечение острой почечной недостаточности

Острая почечная недостаточность (ОПН) — острое нарушение фильтрационной, экскреторной и секреторной функций обеих почек или единственной почки вследствие воздействия различных патологических экзо- или эндогенных факторов, что приводит к олигоанурии, гиперазотемии, нарушению водно-электролитного и КЩР.

Больные с ОПН должны быть госпитализированы в специализированные нефрологические отделения, имеющие возможность для проведения гемодиализа. В противном случае больного следует госпитализировать в отделение интенсивной терапии и реанимации. Должны тщательно контролироваться: содержание в крови калия, натрия, хлоридов, креатинина, мочевины, глюкозы; показатели КЩР; коагулограмма; суточный и почасовой диурез; ЦВД, АД.

В течении ОПН выделяют следующие периоды:

1) начальный, или период действия этиологического фактора (длительность его индивидуальна, зависит от характера этиологического фактора и может составлять от нескольких часов до 1-2 суток);

2) олигоанурический, при котором суточный диурез составляет менее 500 мл (длительность его может колебаться от нескольких дней до 3-4 недель);

3) период восстановления диуреза, состоящий из двух фаз:

а) *фаза начального диуреза*, когда количество мочи составляет около 500 мл в сутки;

б) *фаза полиурии* — количество мочи 2-3 л и более в сутки. Длительность периода восстановления диуреза может колебаться от 20 до 75 дней (средняя длительность 9-11 дней);

4) период восстановления функции почек (период выздоровления), длится около 6-12 месяцев, иногда затягивается до 2 лет.

1. Лечение в начальном периоде

1.1. Устранение основного этиологического фактора, вызвавшего ОПН

При *травматическом шоке* проводятся тщательное обезболивание (введение наркотических анальгетиков под контролем АД, дыхания), назначение антигистаминных препаратов, хирургическая обработка ран.

При *геморрагическом шоке* показаны возмещение кровопотери кровезаменяющими растворами (коллоидными и кристаллоидными) в целях немедленного увеличения объема циркулирующей крови (см. далее) и переливание средств, повышающих сосудистый тонус. При большой кровопотере (более 700-800 мл) рекомендуется переливание эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов. Корректировать анемию и гемодилюцию следует с осторожностью, так как может развиваться отек легких; переливание консервированной цельной крови (особенно многократное) может вызвать агглютинацию эритроцитов, гемолиз, что увеличивает блокаду системы микроциркуляции.

При *нефротоксической ОПН* необходимо как можно быстрее вывести токсическое вещество из организма путем промывания желудка, кишечника, применения антидотов, в частности, универсального антидота *унитиола*. При отравлении солями тяжелых металлов его вводят внутримышечно или подкожно по 5-10 мл несколько раз (до 40 мл) в сутки. Унитиол применяют также для промывания желудка (20-40 мл 5% раствора на 1 л воды).

В последние годы успешно применяется метод гемосорбции с использованием активированного угля со специальным покрытием. Кровь больного пропускают через активированный уголь (сорбент), который поглощает циркулирующий в организме яд. Для лечения ОПН, вызванной употреблением этиленгликоля или четыреххлористого углерода, необходимо применение гемосорбции и гемодиализа (Н. А. Лопаткин, 1992).

При *ренальных формах ОПН* необходимо тщательное лечение заболевания почек, послужившего причиной ОПН.

При *ОПН вследствие окклюзии мочевых путей* требуется незамедлительная нефростомия.

При *массивном гемолизе* необходимо обменное переливание крови.

При *ОПН на почве сепсиса* проводится интенсивная антибактериальная терапия.

1.2. Устранение шока

Терапия шока — важнейший компонент лечения и профилактики ОПН. Выполняются следующие противошоковые мероприятия.

1.2.1. Восполнение объема циркулирующей крови

В целях восполнения объема циркулирующей крови внутривенно вводятся полиглюкин, реополиглюкин, реоглюкин, белковые препараты, кристаллоидные кровезаменители.

Полиглюкин является 6% раствором частично гидролизованного декстрана (полимера глюкозы) в изотоническом растворе натрия хлорида. Это плазмозамещающий противошоковый препарат гемодинамического действия. Благодаря относительно большой

молекулярной массе (около 50,000), близкой к молекулярной массе альбумина крови, полиглокин медленно проникает через сосудистую стенку и при введении в кровяное русло циркулирует долго. Вследствие высокого осмотического давления, превышающего примерно в 2.5 раза осмотическое давление белков плазмы крови, полиглокин удерживает жидкость в кровяном русле, оказывает гемодинамическое действие, быстро повышает АД и долго его поддерживает на должном уровне. При развившемся шоке полиглокин вводят внутривенно струйно в дозе 400-1200 мл, при повышении АД до уровня, близкого к нормальному, переходят на капельное его введение.

Реополиглокин — 10% раствор полимера глюкозы — декстрана с молекулярной массой 30,000-40,000 с добавлением изотонического раствора натрия хлорида. Препарат является низкомолекулярным декстраном, уменьшает агрегацию форменных элементов крови, способствует перемещению жидкости из тканей в кровеносное русло, увеличивает объем циркулирующей крови, оказывает дезинтоксикационное действие, улучшает систему микроциркуляции, способствует восстановлению кровотока в мелких капиллярах. Реополиглокин вводится внутривенно капельно в дозе от 400 до 1000 мл.

Рекомендуется восполнять объем циркулирующей крови, чередуя введение полиглокина и реополиглокина.

Реополиглокин с глюкозой — 100 мл раствора содержат 10 г полиглокина и 5 г глюкозы в воде для инъекций. Вводится так же, как реополиглокин, но при ОПН более предпочтителен, чем обычный реополиглокин в связи с отсутствием в нем натрия хлорида, который приходится ограничивать при ОПН.

Реоглюкин — препарат, представляющий собой 10% раствор декстрана с молекулярной массой около 50,000 с добавлением 5% маннита и 0.9% раствора натрия хлорида. Реоглюкин применяется по тем же показаниям, что реополиглокин, ему присущ также диуретический эффект.

Белковые препараты — широко применяются для восполнения ОЦК при шоке (150-200 мл 10 или 20% альбумина внутривенно капельно, 400 мл нативной или свежзамороженной плазмы внутривенно капельно).

Кристаллические растворы — применяются в борьбе с коллапсом (внутривенно капельно вводятся 5% раствор глюкозы, раствор Рингера и др.). Вливание этих растворов особенно важно в случае большой потери электролитов (обильная рвота, понос). Трансфузионная терапия в целях возмещения объема циркулирующей крови должна проводиться под тщательным контролем ЦВД, которое в процессе лечения не должно превышать норму на 10 см вод. ст.

Считают, что больной выведен из состояния гиповолемического шока в том случае, если удалось добиться стойкого повышения АД до 100 мм рт. ст. и выше, замедления пульса реже 100 уда-

ров в минуту и установления ЦВД на уровне не ниже 100 мм вод. ст.

1.2.2. Внутривенное капельное введение допамина

Допамин (допмин) является предшественником норадреналина, непосредственно стимулирует β -адренорецепторы. Эффекты допмина зависят от скорости его введения. При скорости вливания 2-4 мкг/кг/мин он оказывает стимулирующее воздействие на β_1 -адренорецепторы, повышая сократительную способность миокарда, и на дофаминовые рецепторы в почках (в отличие от других симпатомиметиков), что увеличивает почечный кровоток и дает диуретический эффект. 200 мг допмина растворяют в 400 мл 5% раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида или реополиглокина. Содержание допмина в 1 мл такого раствора составляет 500 мкг, в 1 капле — 25 мкг.

Если масса тела больного равна 70 кг, то при скорости вливания допмина 3 мкг/кг/мин следует вводить 210 мг препарата за 1 мин, т.е. 8-9 капель раствора за 1 мин. При такой скорости вливания, кроме положительного влияния на почечный кровоток, возможно и повышение АД.

Если АД остается низким, В. И. Наумова и А. В. Папаян (1991) предлагают использовать допмин в дозе 10 мкг/кг/мин (т.е. при массе тела больного 70 кг — 28 капель в минуту). Превышать эти дозы при ОПН не рекомендуется, так как это приводит к спазмированию почечных артерий и уменьшению почечного кровотока.

1.2.3. Внутривенное введение преднизолола

При большинстве вариантов ОПН глюкокортикоидная терапия противопоказана. Однако при ОПН, развившейся вследствие острого гломерулонефрита, системных васкулитов и диффузных болезней соединительной ткани она приобретает первостепенное значение. В этой ситуации назначается преднизолон в суточной дозе 3-5 мг/кг. Повышение диуреза на этом фоне является дополнительной лечебно-диагностической пробой, подтверждающей главенствующую роль этих заболеваний в этиологии ОПН. Преднизолон показан также при ОПН гемолитического генеза.

Кроме того, можно вводить преднизолон при некупирующемся коллапсе (несмотря на вышеизложенные мероприятия) в начальном периоде ОПН другой этиологии. В этой ситуации целесообразно ввести внутривенно 60-90 мг преднизолона, а затем по 30-60 мг вводить внутримышечно через каждые 4-6 ч (под контролем АД).

Энергичная и своевременная борьба с шоковым состоянием имеет огромное значение.

Шок следует стремиться преодолеть как можно быстрее, не более чем за 4.5 ч, поскольку затем почечные поражения переходят в необратимую фазу (Lillehei, 1980).

1.3. Применение диуретиков

Диуретики (маннитол, фуросемид) назначаются уже в первые часы ОПН при отсутствии волевических расстройств и нормальном АД. Своевременное назначение диуретиков способствует переводу олигурической почечной недостаточности в неолигурическую.

Маннитол — шестиатомный спирт, осмотический диуретик, диуретическое действие которого обусловлено повышением осмотического давления мочи в канальцах почек, с последующим снижением реабсорбции воды. Маннитол устраняет спазм афферентных артериол и таким образом увеличивает клубочковую фильтрацию. Препарат также повышает почечный кровоток.

При назначении маннитола увеличивается диурез и предотвращается снижение клубочковой фильтрации, он может быть использован для предотвращения обструкции канальцев. Однако при уже развившейся почечной недостаточности и тубулярном некрозе препарат неэффективен.

Если после применения маннитола у больных с ОПН диурез не увеличивается, то дальше его применять не следует, так как избыточное введение может вызвать гипervолемию, отек легких и мозга.

Г. Маждраков и Н. Попов (1980) рекомендуют *маннитоловый тест*, который заключается во внутривенном введении 75 мл 10% раствора маннитола. Больному вводят в мочевоу пузырь катетер и следят за часовым диурезом. Если диурез превышает 40 мл/ч, считают, что больной находится в ранней фазе ОПН и показана дальнейшая инфузия маннитола. Если диурез в течение часа остается ниже 40 мл в час, можно повторить тест через 3-4 ч и если диурез и в этом случае не превышает 40 мл в час, маннитол далее применять не следует.

Маннитол применяется в виде 10-20% раствора внутривенно капельно или медленно струйно в дозе 1 г/кг (например, больному массой тела 70 кг можно ввести 70 г маннитола, т.е. 350 мл 20% раствора). Маннитол растворяется в 5% растворе глюкозы. Вместе с маннитолом рекомендуется вводить в вену 200 мг фуросемида (Н. А. Лопаткин, 1992).

Фуросемид — петлевой диуретик, ингибирует реабсорбцию натрия и воды, а кроме того, способствует расширению сосудов кортикального слоя почек, повышает осмоларный клиренс и ток жидкости в канальцах. Использование фуросемида дает хороший эффект на ранних стадиях ОПН. Первичная доза фуросемида внутривенно составляет 2 мг/кг, если эффекта нет в течение 1 ч,

то можно ввести препарат повторно в увеличенной дозе — до 10 мг/кг.

Cantorowitsch (1980) рекомендует вводить фуросемид (лазикс) при ОПН до 3 г в сутки внутривенно по 400 мг каждые 2 ч. Рано начатое подобное лечение может предотвратить развитие олигурии. С. И. Рябов (1982) рекомендует вводить фуросемид по 160-200 мг через каждые 6 ч (до 1000 мг в сутки).

И. Е. Тареева (1986) и Н. А. Лопаткин (1992) указывают, что особенно эффективна комбинация фуросемида (30-50 мг/кг/ч) с допмином (3 мкг/кг/мин) в течение 6-24 ч (допмин в такой дозе уменьшает почечную вазоконстрикцию).

Следует помнить, что высокие дозы фуросемида могут давать токсический эффект и способствовать повышению степени почечной недостаточности.

1.4. Назначение антикоагулянтов

Отношение к антикоагулянтной терапии в настоящее время крайне осторожное. Абсолютным показанием к ней является наличие гемолитико-уремического синдрома или ДВС-синдрома в шоковом периоде.

Гемолитико-уремический синдром характеризуется внутрисосудистым гемолизом с последующей обширной диссеминированной тромбоцитарной микроангиопатией в первую очередь в сосудах почек, реже — в слизистой кишечника. В дальнейшем в результате израсходования больших количеств тромбоцитов и факторов свертывания крови развивается геморрагический диатез (коагулопатия потребления). Гемолитико-уремический синдром развивается на почве инфекционного воздействия, а также на фоне иммунокомплексных заболеваний (системных васкулитов).

В первой, гиперкоагуляционной, фазе ДВС-синдрома назначается гепарин в дозе 15-50 ЕД/кг каждые 6 ч под контролем времени свертывания крови по методу Ли-Уайта (при оптимальной дозе время удлинится не менее чем на 50%). Отмену гепарина производят с постепенным уменьшением дозы в течение 1-2 суток во избежание гиперкоагуляции и "рикошетного" эффекта. Контроль коагулограммы следует производить 2-3 раза в сутки (во избежание передозировки гепарина).

Необходимо применять также переливание свежзамороженной плазмы, однократная доза ее не должна превышать 8 мл/кг в сутки во избежание гипervолемии. При угрозе гипervолемии и необходимости введения свежзамороженной плазмы (восполнение антитромбина III) возможно ее применение на фоне плазмафереза.

При развитии II (геморрагической) фазы ДВС-синдрома вводятся внутривенно свежзамороженная плазма и ингибиторы протеолитических ферментов.

2. Лечение олигоанурической фазы ОПН

В олигоанурической стадии ОПН больные подвергаются большей опасности от избыточного лечения, чем от сдержанной терапии. Следует знать, что в этой стадии смерть больного чаще всего наступает от следующих причин:

- гипергидратация (отек легких, отек мозга);
- гиперкалиемия (остановка сердца);
- метаболический ацидоз с нарушением дыхания и кровообращения;
- гиперазотемия.

Лечебные мероприятия в этой фазе выполняются по следующим направлениям:

1. Снижение белкового катаболизма и обеспечение энергетических потребностей больного.
2. Поддержание оптимального баланса жидкости.
3. Коррекция электролитных нарушений, борьба с гиперкалиемией.
4. Коррекция нарушений КЩР, борьба с метаболическим ацидозом.
5. Дезинтоксикационная терапия, борьба с азотемией, применение гемодиализа, перитонеального диализа, гемосорбции, гемофильтрации.

2.1. Снижение белкового катаболизма и обеспечение энергетических потребностей организма

Проблема питания больного с ОПН очень сложна. Голод и жажда резко ухудшают состояние больных. У голодающих больных количество мочевины повышается на 50 мг% в сутки, а у больных, получающих 1300 ккал в сутки, — на 30 мг%.

Диета больного должна быть малобелковой (не более 20 г белка в сутки), суточная энергетическая ценность диеты — не менее 1500-2000 ккал. Для уменьшения белкового катаболизма рекомендуется применение анаболических препаратов — ретаболила внутримышечно по 1 мл 1 раз в неделю, тестостерона пропионата (мужчинам) по 100 мл в сутки внутримышечно. Рацион больного состоит преимущественно из углеводов и жиров (100 г углеводов уменьшают катаболизм белков на 50%).

Примерное меню на день: манная каша на воде — 200 г, сливочное масло — 30 г, сахар — 30 г (3 раза в день); 1 стакан кефира; 100 г сметаны; 50 г хлеба; 1-2 стакана киселя; сухари — 100 г; мед — 20 г.

При невозможности приема пищи внутрь можно производить зондовое питание: предварительно трижды промывается желудок, а затем вводится через зонд 200 мл чая, 50 г сахара или глюкозы, 50 г масла, 1 яйцо (Н. А. Лопаткин, И. Н. Кучинский, 1972), рекомендуется также применение поливитаминных препаратов.

При невозможности осуществления перорального или зондового питания производится парентеральное питание путем внутривенного вливания 10% раствора глюкозы, смесей аминокислот (нефрамин, неоальвезин, полиамин и др.), жировых эмульсий (250 мл 10% раствора интралипида). Количество вводимых веществ должно быть таким, чтобы обеспечить достаточную калорийность и не превысить количество жидкости, допустимое в олигоанурической фазе (см. далее). Энергетическая ценность 100 мл 10% раствора интралипида равна 110 ккал, 100 мл 10% раствора глюкозы — 40 ккал.

Для уменьшения белкового катаболизма рекомендуется также применение ингибиторов протеолитических ферментов: контрикал, трасилол 30,000-50,000 ЕД внутривенно капельно в 250-300 мл 5% раствора глюкозы 1 раз в сутки в течение 4-5 дней.

2.2. Поддержание оптимального баланса жидкости

В олигоанурической фазе нарушения водного обмена проявляются чаще всего внеклеточной и клеточной гипергидратацией.

В этой фазе чрезвычайно важно не передозировать количество вводимой жидкости. Введение больших количеств жидкости усиливает гидремию и вызывает водное отравление. По данным Lattimer, смертность в олигоанурической стадии находится в прямой зависимости от количества жидкости, полученной больным. В олигоанурической стадии лучше “недолить, чем перелить”.

Для расчета необходимого количества воды в сутки надо ежедневно взвешивать больного, учитывать суточный диурез и знать баланс воды в организме.

Общее количество воды в организме = 50-70% массы тела (в среднем 40-50 л).

Внутриклеточная вода = 45-50% массы тела.

Межклеточная вода = 15% массы тела.

Внутрисосудистая вода = 5% массы тела.

Суточное поступление воды в организм в среднем составляет 2500 мл:	Суточное выделение воды из организма — 2500 мл:
в виде питья — 1000-1200 мл;	через кожу — 500 мл;
с пищей — около 1000 мл;	через легкие — 500 мл;
образуется в клетках в результате обменных процессов (эндогенная вода) — 300 мл	почками (с мочой) — 1400 мл;
Всего 2500 мл	с калом — 100 мл
	Всего 2500 мл

Вводимое больному в олигоанурической фазе в течение суток количество жидкости должно восполнить все ее потери (т.е. через кожу, легкие, почки, а также с рвотой, диареей). Через кожу и через легкие выделяется около 900-1000 мл воды, но эндогенно синтезируется около 300 мл воды, следовательно, при отсутствии диуреза или резком его снижении в олигоанурической фазе больному за сутки требуется ввести всего 600-700 мл жидкости. Но большинство специалистов считают, что оптимальное назначаемое количество жидкости в сутки равно объему потерь воды с мочой и калом + 400 мл.

Жидкость можно давать внутрь (если больной в сознании), т.е. просто пить кипяченую воду, или лучше вводить внутривенно в виде раствора Рингера или 5-10% раствора глюкозы. Глюкоза уменьшает катаболизм белков и предупреждает кетоацидоз (тормозит распад жиров и кетонных тел).

Следует учесть, что в допустимое суточное количество жидкости, вводимой внутрь и внутривенно, включаются и те растворы, которые используются для борьбы с гиперкалиемией и ацидозом (см. ниже).

2.3. Коррекция электролитных нарушений

Во время олигоанурической фазы наблюдаются тяжелые нарушения электролитного гомеостаза организма: гиперкалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия и др.

2.3.1. Коррекция гиперкалиемии

Коррекция гиперкалиемии является важнейшим лечебным мероприятием. Из диеты следует исключить продукты, богатые калием (картофель, фруктовые соки, фрукты). Г. Маждраков и Н. Попов рекомендуют вводить 200-300 мл 30-40% глюкозы с 40 ЕД инсулина. Большие количества глюкозы угнетают эндогенный тканевый распад, а одновременное введение инсулина связывает значительное количество калия при полимеризации глюкозы в гликоген.

Н. А. Лопаткин (1992) рекомендует для снижения уровня калия в крови ежедневное введение 20% раствора глюкозы (до 500 мл) с инсулином (1 ЕД инсулина на 4 г глюкозы).

Рекомендуется применять внутрь ионообменные смолы, в первую очередь Resonium A (15 г в сутки). Эта смола связывает калий в кишечнике, извлекает его из тканей и крови. В связи с частым развитием запоров Resonium A уместно назначать вместе с сорбитом.

При тяжелой гиперкалиемии можно вводить внутривенно 10-20 мл 5% раствора натрия хлорида или лактата. Эти инъекции дают быстрый, но кратковременный эффект. Назначать натрия хло-

рид надо очень осторожно, так как передозировка натрия может привести к развитию отека легких.

При отсутствии эффекта от вышеизложенных мероприятий и продолжающейся тяжелой гиперкалиемии показан гемодиализ (см. ниже).

Развитию гиперкалиемии способствует ацидоз, поэтому купирование ацидоза (см. ниже) с помощью внутривенного введения натрия гидрокарбоната способствует уменьшению гиперкалиемии.

2.3.2. Коррекция других электролитных нарушений

Для борьбы с гипокальциемией применяют внутривенно 20-40 мл 10% раствора кальция глюконата.

Гипонатриемия обычно связана с гидремией и заменой в клетках калия натрием, поэтому с ликвидацией гиперкалиемии и гидремии она устраняется.

2.4. Коррекция нарушений КЩР

Развитие ацидоза является характерным нарушением в олигоанурической стадии ОПН. Снижение pH обусловлено нарушением выделения почками водородных ионов, накоплением в крови большого количества остаточных продуктов преимущественно "кислого характера", появляющихся в результате интенсивного катаболизма. Метаболический ацидоз обуславливает перемещение электролитов — выведение калия из внутриклеточного пространства и переход в клетки натрия.

Для коррекции ацидоза обычно применяют внутривенное капельное введение 4.2% раствора натрия гидрокарбоната в количестве (в мл), определяемом по формуле: $0.6 \times \text{масса тела больного (в кг)} \times \text{ВЕ}$, где ВЕ — дефицит буферных оснований (в ммоль/л).

При невозможности определить ВЕ можно вводить 4.2% раствор натрия гидрокарбоната в количестве 4 мл на 1 кг массы тела больного в сутки.

Следует помнить, что при уменьшении ацидоза после введения натрия гидрокарбоната может снизиться количество ионизированного кальция в крови и появиться судорожный синдром. Купировать его необходимо внутривенным введением препаратов кальция (20 мл 10% раствора кальция глюконата).

Коррекцию ацидоза следует проводить под тщательным контролем показателей КЩР: pH крови (норма 7.35-7.45); стандартные бикарбонаты SB (норма 21.3-24.8 ммоль/л); суммарные бикарбонаты сыворотки крови (норма 25-31 ммоль/л); парциальное давление угольной кислоты PaCO_2 (норма 35-45 мм рт. ст.); сумма буферных оснований ВВ (норма 44.4 ммоль/л); дефицит (избыток) буферных оснований ВЕ (норма ± 2.3 ммоль/л). При ацидозе показатели снижаются, при алкалозе — повышаются.

Для коррекции ацидоза применяются также промывание желудка и кишечника раствором соды, питье щелочных минеральных вод.

Сравнительно редко развивается *метаболический алкалоз*, обусловленный прежде всего выраженной рвотой, поносом, а также преобладанием задержки щелочных продуктов распада и гипервентиляцией.

Для купирования метаболического алкалоза внутривенно вводится 30-50 мл 10% раствора кальция глюконата. Рекомендуется внутривенное введение 0.1-0.25 н.-раствора хлористоводородной кислоты в дозе 5-10 мл в час до нормализации pH крови (В. И. Наумова, А. В. Папаян, 1991). Противопоказаниями к введению хлористоводородной кислоты являются снижение осмотической стойкости эритроцитов и гемолиз.

2.5. Дезинтоксикационная терапия и борьба с азотемией

Интоксикация при ОПН обусловлена различными факторами: нарушениями водно-электролитного обмена (гипергидратация, гиперкалиемия), метаболическим ацидозом, накоплением в крови азотистых продуктов (аммиак, креатинин, мочевина, мочевая кислота) и “средних молекул”, инфекцией, предшествующей развитию ОПН.

Дезинтоксикационная терапия преследует следующие цели: восстановить водно-электролитный баланс, нормализовать КЩР, уменьшить накопление и активно удалить межклеточные продукты белкового обмена и “средние молекулы”.

В определенной мере этому способствует введение гемодеза, но из-за существующей гипергидратации количество препарата, которое можно ввести в олигоанурической фазе, невелико, также ограничены возможности введения других дезинтоксикационных средств (растворов глюкозы, раствора Рингера и др.).

Поэтому с целью дезинтоксикации и борьбы с гиперазотемией в олигоанурической стадии применяются активные методы дезинтоксикации: гемодиализ, гемофильтрация, перитонеальный диализ, гемосорбция.

Самым эффективным методом дезинтоксикационной терапии ОПН является гемодиализ, который может быть дополнен ультра- и гемофильтрацией.

Гемодиализ путем применения капиллярного аппарата “искусственная почка” основан на обмене электролитов через полупроницаемую мембрану между кровью больного и диализирующей жидкостью. Последняя содержит все электролиты в той концентрации, которая необходима для коррекции электролитных нарушений. За счет осмотической диффузии из крови в диализирующий раствор переходят продукты азотистого метаболизма — мочевина, креатинин, мочевая кислота и другие вещества со средней молекулярной массой 5000.

Показания к гемодиализу:

- клинические: прогрессирующее ухудшение общего состояния, несмотря на консервативное лечение; признаки нарастающего ацидоза, чрезмерная задержка жидкости (прогрессирующее увеличение массы тела, угроза отека легких, мозга);
- лабораторные: гиперкалиемия более 7 ммоль/л, увеличение содержания в крови креатинина более 1.32 ммоль/л, мочевины более 24 ммоль/л, остаточного азота более 107 ммоль/л (норма 14-28 ммоль/л).

Процедуры гемодиализа проводят ежедневно или через день, увеличивая пищевую квоту белка до 40 г в день и разрешая употреблять больным до 1 л жидкости сверх экстраренальных потерь.

В настоящее время при лечении ОПН рекомендуется раннее и даже “профилактическое” лечение гемодиализом, что предупреждает развитие тяжелых метаболических осложнений (И. Е. Тареева, 1986). Гемодиализ проводится на протяжении всего олигоанурического периода.

Противопоказаниями к гемодиализу являются:

- миогенная дилатация сердца и выраженная сердечная недостаточность;
- инфаркт миокарда;
- геморрагический синдром (при гемодиализе используется гепарин);
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- злокачественные новообразования.

В последнее время для лечения гипергидратации при ОПН у больных, которым невозможно провести гемодиализ, с успехом используют артериовенозную *гемофильтрацию*, заключающуюся в присоединении прямо к артериовенозному шунту на длительное время (до нескольких суток) специального гемофильтра. Метод гемофильтрации основан на ультрафильтрации безбелковой части плазмы через полупроницаемую мембрану под действием гидростатического давления. Во время гемофильтрации из крови удаляется избыток жидкости, а также мочевина со скоростью, соответствующей образованию ее в организме. Вследствие этого уровень мочевины в крови остается стабильным. Метод гемофильтрации позволяет вывести до 2-4 л излишков жидкости за 1 ч. При отсутствии противопоказаний метод гемодиализа и гемофильтрации при гипергидратации можно сочетать.

Активированный уголь в момент *гемосорбции* эффективно адсорбирует газы плазмы крови, а также некоторые недиффузируемые токсины, относящиеся к “средним молекулам”.

Можно одновременно использовать гемодиализ и гемосорбцию, что позволяет повысить темпы дезинтоксикации, при этом

сокращается время пребывания на гемодиализе. Гемосорбция назначается, если сохраняется высокий или нарастающий уровень "средних молекул" и мочевой кислоты. Использование гемосорбции показано также при прогрессирующем судорожном, коматозном, септическом состоянии.

Противопоказанием к использованию гемосорбции является геморрагический синдром.

Возможно сочетание гемодиализа с плазмаферезом, что особенно показано при ОПН на фоне септического состояния.

Перитонеальный диализ (принцип и методику см. в гл. "Лечение хронической почечной недостаточности") может применяться в лечении олигоанурической стадии ОПН как альтернатива гемодиализу, когда невозможно применение последнего в связи с необходимостью использования гепарина.

Во избежание водной перегрузки при проведении перитонеального диализа необходим тщательный учет соотношения объема жидкости, введенной в брюшную полость и выведенной из нее. Перед завершением процедуры перитонеального диализа следует определить содержание электролитов в крови и при необходимости провести их коррекцию. Перитонеальный диализ можно проводить до появления диуреза.

2.6. Применение антибиотиков

Антибиотики в олигоанурической фазе назначаются при наличии инфекционных осложнений, сепсиса.

При назначении антибиотиков следует учитывать фармакокинетику и степень нарушения функции почек, нефротоксичность препаратов (табл. 39).

Табл. 39. Дозировка и кратность введения антибиотиков при ОПН (В. И. Ноумова, А. В. Папаян, 1991)

Лекарственный препарат	% снижения дозы от возрастных величин	Интервалы между введениями	
		анурия	олигурия
Пенициллин	50	8	12
Ампициллин	50	8	12
Карбенициллин	50	8	12
Цефалоспорин	30	12	24-48
Доксициклин	30	24	24
Левомецетин	30	24	24
Рифампицин	30	24	24

3. Лечение в периоде восстановления диуреза

Во время поздней полиурической фазы количество мочи продолжает увеличиваться, иногда до 500-1000 мл в сутки, с мочой начинает выделяться значительное количество мочевины. Параллельно с выделением большого количества мочи выводятся в большом количестве электролиты, возможны значительные потери натрия и калия с развитием гипонатриемии, гипохлоремии и гипокалиемии.

Потеря значительного количества воды может привести к выраженной дегидратации.

Большую опасность в фазе восстановления диуреза представляют инфекции, их развитию способствует ослабленная устойчивость организма. Около 80% больных с ОПН переносят ту или иную инфекцию, которая является причиной 25% всех летальных исходов в поздней полиурической стадии.

Лечебная программа при ОПН в фазе восстановления диуреза.

1. Лечебное питание.
2. Коррекция нарушений водного баланса.
3. Коррекция нарушений электролитного баланса.
4. Лечение инфекционных заболеваний.
5. Лечение анемии.

3.1. Лечебное питание

В фазе восстановления диуреза, особенно в поздней полиурической, питание больных следует расширить, оно должно быть хорошо сбалансировано, с достаточным количеством белков животного происхождения, фруктов, овощей. Не следует ограничивать употребление поваренной соли. Поскольку больному с ОПН не разрешаются острые, раздражающие почки продукты, и в то же время употребление поваренной соли не должно быть ограничено, можно рекомендовать диету № 5 (см. в гл. "Лечение хронического гепатита"). При необходимости, особенно в зимний период, когда питание может быть недостаточно обогащено витаминами, следует дополнительно применять сбалансированные поливитаминные комплексы (олиговит, дуовит, фортевит и др.). Во время полиурической фазы количество жидкости, получаемой больным, должно соответствовать выделяемому — 2-3 л и более в сутки (вода кипяченая, маломинерализованные минеральные воды, разведенные фруктовые соки, компоты).

3.2. Коррекция нарушений водного баланса

В периоде восстановления диуреза в полиурической фазе может иметь место внеклеточная, клеточная или общая дегидратация.

Внеклеточная дегидратация развивается при потере воды и электролитов с преобладающей потерей последних. Избыточное выделение воды и солей из внеклеточного пространства снижает в нем осмотическое давление. При этом часть внеклеточной жидкости перемещается в клетки, где осмотическое давление выше. Следовательно, внеклеточная дегидратация сочетается с внутриклеточной гипергидратацией.

Основными проявлениями внеклеточной дегидратации являются: сухость кожи, снижение тонуса глазных яблок, падение систолического АД, нитевидный пульс, спавшиеся вены, отсутствие жажды, сухость языка, исчезающая тотчас после смачивания его водой; плохой аппетит, возможно появление тошноты, рвоты; характерны гипонатриемия, гипохлоремия; имеются признаки сгущения крови (увеличение гематокрита, гемоглобина, вязкости крови).

Лечение внеклеточной дегидратации включает:

- прием натрия хлорида внутрь (приблизительно 2 г на каждый литр выделенной мочи);
- внутривенное капельное введение изотонического раствора натрия хлорида около 2-3 л в сутки, можно вводить также гипертонические растворы натрия хлорида (50-100 мл 10% раствора), чередуя с гипертоническими растворами глюкозы (0.5 л 20% раствора);
- внутривенное введение плазмы, альбумина.

Клеточная дегидратация развивается в результате потери больших количеств жидкости. Она проявляется следующими основными симптомами: тяжелое общее состояние, мучительная жажда, сухость языка (исчезает лишь после приема воды внутрь), сухость слизистой оболочки полости рта, снижение АД, появление слабости, сонливости, при тяжелой дегидратации — беспокойство, галлюцинации, психозы. Содержание натрия в крови может повыситься, в дальнейшем возможна гипонатриемия.

Лечение клеточной дегидратации включает:

- введение воды внутрь, следует пить воды сколько хочется, не менее объема выделяемой за сутки мочи;
- внутривенное введение 3-5 л 5% раствора глюкозы в сутки; глюкоза быстро метаболизируется и обеспечивает быстрое восполнение жидкости;
- введение гипертонических растворов, растворов натрия хлорида, коллоидных растворов противопоказано (они повышают

осмотическое давление во внеклеточном секторе, что усиливает клеточную дегидратацию.

Общая дегидратация сочетает симптомы внеклеточной дегидратации (астения, артериальная гипотензия, коллапс, сгущение крови, сморщивание кожи) и клеточной дегидратации (сильная жажда, сухость слизистых оболочек, высокая температура тела, расстройства нервной системы).

Лечение общей дегидратации заключается во введении 5% раствора глюкозы с последующим добавлением изотонического раствора натрия хлорида. Противопоказаны гипертонические растворы глюкозы, натрия хлорида, коллоидные растворы.

3.3. Коррекция нарушений электролитного баланса

В периоде восстановления диуреза, особенно в полиурической фазе, возможны следующие электролитные расстройства за счет потери соответствующих электролитов с большим количеством мочи:

- гипокалиемия;
- гипонатриемия;
- гипохлоремия;
- гипомagnesия.

В этой фазе, как правило, происходит нормализация уровня кальция в крови.

Для профилактики гипокалиемии и гипонатриемии назначают соответствующие количества электролитов. Их можно рассчитать следующим образом: на 1 л выделенной мочи следует принимать внутрь 1 г калия хлорида и 2 г натрия хлорида.

Кроме того, необходимое количество калия можно получить с продуктами, богатыми калием (апельсины, апельсиновый сок, мандарины, молоко, печеный картофель, чернослив и др.).

Более точно количество необходимого калия для ликвидации гипокалиемии можно рассчитать следующим образом (приводим пример расчета).

Масса тела больного — 70 кг, содержание калия в крови — 2.5 ммоль/л.

1. Определяем количество внеклеточной жидкости в организме больного (оно составляет 15-20% массы тела) — 20% от 70 составляет 14 л.

2. Вычисляем дефицит калия, для чего из величины нормы вычитаем величину калия в крови у данного больного: 5 ммоль/л - 2.5 ммоль/л = 2.5 ммоль/л.

3. Пересчитываем дефицит калия на объем внеклеточной жидкости (в данном случае на 14 л): $2.5 \times 14 = 35$ ммоль.

4. Рассчитываем необходимое количество калия хлорида, содержащего 35 ммоль калия, исходя из того, что 1 ммоль калия содержится в 74.5 мг калия хлорида. Следовательно, необходимое количество калия хлорида, которое надо дать больному, чтобы ликвидировать дефицит калия, составит $74.5 \times 35 = 2607.5$ мг (2.6 г) или 26 мл 10% раствора калия хлорида.

1 г калия хлорида содержит 0.5 г калия, 1 ммоль калия = 39 мг калия.

Необходимое количество калия можно получить с продуктами, богатыми калием (табл. 40).

Табл. 40. Содержание калия в 100 г продукта

Продукт	Содержание калия, ммоль	Содержание калия, г
Яблоки	29	1.13
Груши	33	1.30
Апельсиновый сок	49	1.91
Чернослив	217	8.46
Инжир сушеный	200	7.80
Морковь	80	3.12
Квртофель	115	4.48
Молоко	37	1.44

Количество необходимого натрия для ликвидации гипонатриемии можно рассчитать следующим образом (пример расчета).

Масса тела больного — 70 кг, содержание натрия в крови — 100 ммоль/л.

1. Определяем количество внеклеточной жидкости в организме больного (она составляет 15-20% массы тела) — 20% от 70 составляет 14 л.

2. Вычисляем дефицит натрия, для чего из величины нормы вычитаем величину натрия в крови больного: $140 \text{ ммоль/л} - 100 \text{ ммоль/л} = 40 \text{ ммоль/л}$.

3. Пересчитываем дефицит натрия на объем внеклеточной жидкости (в данном случае на 14 л): $40 \times 14 = 560$ ммоль.

4. Рассчитываем необходимое количество натрия хлорида, содержащего 560 ммоль натрия, исходя из того, что 1 ммоль натрия содержится в 59 мг натрия хлорида.

Следовательно, количество натрия хлорида, которое надо ввести больному (можно дать внутрь), чтобы ликвидировать дефицит натрия, составит $480 \times 59 = 28320$ мг натрия хлорида (28 г).

При лечении больного в фазе восстановления чрезвычайно важно ежедневно контролировать суточный диурез, суточное количество выпитой жидкости, массу тела больного и содержание в крови основных электролитов.

3.4. Лечение инфекционных осложнений

Профилактическое применение антибиотиков не показано всем больным с ОПН, но при развитии инфекционных осложнений (пневмония, пиелонефрит, сепсис и др.) назначение антибиотиков является обязательным. Назначаются препараты, не являющиеся нефротоксичными (пенициллин, полусинтетические пенициллины, олеандомицин, левомицетин) или обладающие незначительной нефротоксичностью (цефалоспорины). Дозы препаратов зависят от функциональной способности почек, величины клубочковой фильтрации (см. гл. "Лечение хронической почечной недостаточности").

И. Е. Тареева указывает, что при ОПН пенициллин, полусинтетические пенициллины, карбенициллин, эритромицин назначают в обычных дозах. Доза остальных антибиотиков должна быть уменьшена.

3.5. Лечение анемии

Для больных с ОПН характерна нормоцитарная нормохромная анемия, возможно появление пойкилоцитоза, сфероцитоза. Тяжесть анемии четко коррелирует с длительностью и выраженностью азотемии. Развитие анемии связано с пониженной продукцией эритропоэтинов, нарушением утилизации железа, уменьшением продолжительности жизни эритроцитов. В некоторых случаях может присоединяться гемолитический компонент, как правило, это характерно для ОПН, развившейся на фоне системных васкулитов, СКВ, гемолитической анемии. В этих случаях гемолиз может быть обусловлен иммунным механизмом. Кроме того, возможен механический гемолиз на фоне электролитных расстройств и ДВС-синдрома.

Анемия характерна для всех периодов ОПН и может еще долго сохраняться после исчезновения клинических проявлений ОПН.

Лечение анемии заключается в применении железосодержащих препаратов, рекомбинантного эритропоэтина, полноценном питании с достаточным количеством железосодержащих продуктов (см. гл. "Лечение хронической почечной недостаточности").

При резком снижении уровня гемоглобина (ниже 50 г/л) показано переливание эритроцитарной массы.

4. Лечение в восстановительном периоде

В течение восстановительного периода продолжается наблюдение за показателями функционального состояния почек, суточным диурезом, уровнем электролитов в крови, показателями азотемии, общего анализа крови.

В восстановительном периоде постепенно расширяется диета, возможен переход даже к столу № 15 с исключением раздражаю-

щих почки продуктов. Продолжается лечение основного заболевания. Больные нуждаются в диспансерном наблюдении. В дальнейшем проводится санаторно-курортное лечение (см. "Лечение острого нефрита") при отсутствии противопоказаний со стороны основного заболевания.

Лечение хронической почечной недостаточности

Хроническая почечная недостаточность — симптомокомплекс, обусловленный резким уменьшением числа и функции нефронов, что приводит к нарушению экскреторной и инкреторной функций почек, гомеостаза, расстройству всех видов обмена веществ, КЩР, деятельности всех органов и систем.

Для правильного выбора адекватных методов лечения чрезвычайно важно учитывать классификацию ХПН.

1. Консервативная стадия с падением клубочковой фильтрации до 40-15 мл/мин с большими возможностями консервативного лечения.
2. Терминальная стадия с клубочковой фильтрацией около 15 мл/мин, когда должен обсуждаться вопрос о внепочечном очищении (гемодиализ, перитонеальный диализ) или пересадке почки.

1. Лечение ХПН в консервативной стадии

Лечебная программа при ХПН в консервативной стадии.

1. Лечение основного заболевания, приведшего к уремии.
2. Режим.
3. Лечебное питание.
4. Адекватный прием жидкости (коррекция нарушений водного баланса).
5. Коррекция нарушений электролитного обмена.
6. Уменьшение задержки конечных продуктов белкового обмена (борьба с азотемией).
7. Коррекция ацидоза.
8. Лечение артериальной гипертензии.
9. Лечение анемии.
10. Лечение уремической остеодистрофии.
11. Лечение инфекционных осложнений.

1.1. Лечение основного заболевания

Лечение основного заболевания, приведшего к развитию ХПН, в консервативной стадии еще может оказать положительное влияние и даже уменьшить выраженность ХПН. Особенно это

относится к хроническому пиелонефриту с начальными или умеренно выраженными явлениями ХПН. Купирование обострения воспалительного процесса в почках уменьшает выраженность явлений почечной недостаточности.

1.2. Режим

Больному следует избегать переохлаждений, больших физических и эмоциональных нагрузок. Больной нуждается в оптимальных условиях работы и быта. Он должен быть окружен вниманием и заботой, ему необходимо предоставлять дополнительный отдых во время работы, целесообразен также более продолжительный отпуск.

1.3. Лечебное питание

Диета при ХПН основывается на следующих принципах:

- ограничение поступления с пищей белка до 60-40-20 г в сутки в зависимости от выраженности почечной недостаточности;
- обеспечение достаточной калорийности рациона, соответствующей энергетическим потребностям организма, за счет жиров, углеводов, полное обеспечение организма микроэлементами и витаминами;
- ограничение поступления фосфатов с пищей;
- контроль за поступлением натрия хлорида, воды и калия.

Выполнение этих принципов, особенно ограничение в диете белка и фосфатов, уменьшает дополнительную нагрузку на функционирующие нефроны, способствуют более длительному сохранению удовлетворительной функции почек, уменьшению азотемии, замедляют прогрессирование ХПН. Ограничение белка в пище уменьшает образование и задержку в организме азотистых шлаков, снижает содержание азотистых шлаков в сыворотке крови из-за уменьшения образования мочевины (при распаде 100 г белка образуется 30 г мочевины) и за счет ее реутилизации.

На ранних стадиях ХПН при уровне креатинина в крови до 0.35 ммоль/л и мочевины до 16.7 ммоль/л (клубочковая фильтрация около 40 мл/мин) рекомендуется умеренное ограничение белка до 0.8-1 г/кг, т.е. до 50-60 г в день. При этом 40 г должен составлять высокоценный белок в виде мяса, птицы, яиц, молока. Злоупотреблять молоком и рыбой не рекомендуется из-за высокого содержания в них фосфатов.

При уровне креатинина в сыворотке крови от 0.35 до 0.53 ммоль/л и мочевины 16.7-20.0 ммоль/л (клубочковая фильтрация около 20-30 мл/мин) белок следует ограничить до 40 г в сутки (0.5-0.6 г/кг). При этом 30 г должен составлять высокоценный белок, а на долю хлеба, каш, картофеля и других овощей должно приходиться всего 10 г белка в день. 30-40 г полноценного белка

в сутки — это минимальное количество белка, которое требуется для поддержания положительного азотистого баланса. При наличии у больного с ХПН значительной протеинурии содержание белка в пище повышают соответственно потере белка с мочой, добавляя одно яйцо (5-6 г белка) на каждые 6 г белка мочи.

В целом меню больного составляется в пределах стола № 7. В дневной рацион больного включаются следующие продукты: мясо (100-120 г), творожные блюда, крупяные блюда, каши манная, рисовая, гречневая, перловая. Особенно подходят вследствие незначительного содержания белка и одновременно высокой энергетической ценности блюда из картофеля (оладьи, котлеты, бабки, жареный картофель, картофельное пюре и др.), салаты со сметаной, винегреты со значительным количеством (50-100 г) растительного масла. Чай или кофе можно подкислять лимоном, класть 2-3 ложки сахара на стакан, рекомендуется употреблять мед, варенье, джем. Таким образом, основной состав пищи — это углеводы и жиры и дозированно — белки. Подсчет суточного количества белка в диете является обязательным. При составлении меню следует пользоваться таблицами, отражающими содержание белка в продукте и его энергетическую ценность (табл. 41).

Табл. 41. Содержание белка и энергетическая ценность некоторых пищевых продуктов (на 100 г продукта)

Продукт	Белок, г	Энергетическая ценность, ккал
Мясо (всех видов)	23.0	250
Молоко	3.0	62
Кефир	2.1	62
Творог	20.0	200
Сыр (чеддер)	20.0	220
Сметана	3.5	284
Сливки (35%)	2.0	320
Яйцо (2 шт.)	12.0	150
Рыба	21.0	73
Картофель	2.0	68
Капуста	1.0	20
Огурцы	1.0	20
Помидоры	3.0	60
Морковь	2.0	30
Баклажаны	0.8	20
Груши	0.5	70
Яблоки	0.5	70
Вишня	0.7	52
Апельсины	0.5	50
Абрикосы	0.45	90
Клюквы	0.5	70
Малина	1.2	160
Клубника	1.0	35
Мед или джем	—	320

Продукт	Белок, г	Энергетическая ценность, ккал
Сахар	—	400
Вино	2.0	396
Сливочное масло	0.35	750
Растительное масло	—	900
Крахмал картофельный	0.8	335
Рис (вареный)	4.0	176
Макаронны	0.14	85
Овсянка	0.14	85
Лапша	0.12	80

Табл. 42. Примерный суточный набор продуктов (диета № 7) на 50 г белка при ХПН

Продукт	Масса нетто, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
Молоко	400	11.2	12.6	18.8
Сметана	22	0.52	6.0	0.56
Яйцо	41	5.21	4.72	0.29
Хлеб бессолевой	200	16.0	6.9	99.8
Крахмал	5	0.005	—	3.98
Крупа и макаронные изделия	50	4.94	0.86	36.5
Крупа пшеничная	10	1.06	0.13	7.32
Сахар	70	—	—	69.8
Масло сливочное	60	0.77	43.5	0.53
Масло растительное	15	—	14.9	—
Картофель	216	4.32	0.21	42.6
Овощи	200	3.36	0.04	13.6
Фрукты	176	0.76	—	19.9
Сухофрукты	10	0.32	—	6.8
Соки	200	1.0	—	23.4
Дрожжи	8	1.0	0.03	0.33
Чай	2	0.04	—	0.01
Кофе	3	—	—	—
		50	90	334

Разрешается замена 1 яйца на: творог — 40 г, мясо — 35 г, рыбу — 50 г, молоко — 160 г, сыр — 20 г, печень говяжью — 40 г

Приблизительный вариант диеты № 7 на 40 г белка в сутки:

Завтрак	Яйцо всмятку Каша рисовая — 60 г Мед — 50 г
Обед	Щи свежие — 300 г Рыба жареная с картофельным пюре — 150 г Яблоки

Ужин	Картофельное пюре — 300 г Салат овощной — 200 г Молоко — 200 г
------	--

Широкое распространение получили картофельная и картофельно-яичная диета при лечении больных ХПН. Эти диеты высококалорийны за счет безбелковых продуктов — углеводов и жиров. Высокая калорийность пищи снижает катаболизм, уменьшает распад собственного белка. В качестве высококалорийных продуктов можно рекомендовать также мед, сладкие фрукты (бедные белком и калием), растительное масло, сало (в случае отсутствия отеков и гипертензии). Нет необходимости запрещать алкоголь при ХПН (за исключением алкогольного нефрита, когда воздержание от алкоголя может привести к улучшению функции почек).

1.4. Коррекция нарушений водного баланса

Если уровень креатинина в плазме крови составляет 0.35–1.3 ммоль/л, что соответствует величине клубочковой фильтрации 10–40 мл/мин, и нет признаков сердечной недостаточности, то больной должен принимать достаточное количество жидкости, чтобы поддержать диурез в пределах 2–2.5 л в сутки. Практически можно считать, что при вышеуказанных условиях нет необходимости ограничения приема жидкости. Такой водный режим дает возможность предотвратить дегидратацию и в то же время выделяться адекватному количеству жидкости вследствие осмотического диуреза в оставшихся нефронах. Кроме того, высокий диурез уменьшает реабсорбцию шлаков в канальцах, способствуя максимальному их выведению. Повышенный ток жидкости в клубочках повышает клубочковую фильтрацию. При величине клубочковой фильтрации более 15 мл/мин опасность перегрузки жидкостью при пероральном приеме минимальна.

В некоторых случаях при компенсированной стадии ХПН возможно появление симптомов дегидратации вследствие компенсаторной полиурии, а также при рвоте, поносе. Дегидратация может быть клеточной (мучительная жажда, слабость, сонливость, тургор кожи снижен, лицо осунувшееся, очень сухой язык, увеличены вязкость крови и гематокрит, возможно повышение температуры тела) и внеклеточной (жажда, астения, сухая дряблая кожа, осунувшееся лицо, артериальная гипотензия, тахикардия). При развитии клеточной дегидратации рекомендуется внутривенное введение 3–5 мл 5% раствора глюкозы в сутки под контролем ЦВД. При внеклеточной дегидратации внутривенно вводится изотонический раствор натрия хлорида.

1.5. Коррекция нарушений электролитного баланса

Прием поваренной соли больным ХПН без отеков и артериальной гипертензии не следует ограничивать. Резкое и

длительное ограничение соли ведет к дегидратации больных, гиповолемии и ухудшению функции почек, нарастанию слабости, потере аппетита. Рекомендуемое количество соли в консервативной фазе ХПН при отсутствии отеков и артериальной гипертензии составляет 10-15 г в сутки. При развитии отечного синдрома и выраженной артериальной гипертензии потребление поваренной соли следует ограничить. Больным хроническим гломерулонефритом с ХПН разрешается 3-5 г соли в сутки, при хроническом пиелонефрите с ХПН — 5-10 г в сутки (при наличии полиурии и так называемой сольтеряющей почки). Желательно определять количество натрия, выделяемого с мочой за сутки, для того, чтобы рассчитать необходимое количество поваренной соли в диете.

В полиурической фазе ХПН могут иметь место выраженные потери натрия и калия с мочой, что приводит к развитию *гипонатриемии* и *гипокалиемии*.

Для того чтобы точно рассчитать количество натрия хлорида (в г), необходимое больному в сутки, можно воспользоваться формулой: *количество выделенного натрия с мочой за сутки (в г) × 2.54*. Практически добавляют в пищу больного 5-6 г поваренной соли на 1 л выделенной мочи. Количество калия хлорида, необходимое больному в сутки для профилактики развития гипокалиемии в полиурической фазе ХПН, можно рассчитать по формуле: *количество выделенного калия с мочой за сутки (в г) × 1.91*. При развитии гипокалиемии больному дают овощи и фрукты, богатые калием (табл. 43), а также калия хлорид внутрь в виде 10% раствора, исходя из того, что 1 г калия хлорида (т.е. 10 мл 10% раствора калия хлорида) содержит 13.4 ммоль калия или 524 мг калия (1 ммоль калия = 39.1 мг).

При умеренной *гиперкалиемии* (6-6.5 ммоль/л) следует ограничить в диете продукты, богатые калием, избегать назначения калийсберегающих диуретиков, принимать ионообменные смолы (*резониум* по 10 г 3 раза в день на 100 мл воды).

При гиперкалиемии 6.5-7 ммоль/л целесообразно добавить внутривенное введение глюкозы с инсулином (8 ЕД инсулина на 500 мл 5% раствора глюкозы).

При гиперкалиемии выше 7 ммоль/л имеется риск осложнений со стороны сердца (экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада, асистолия). В этом случае, кроме внутривенного введения глюкозы с инсулином, показано внутривенное введение 20-30 мл 10% раствора кальция глюконата или 200 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната.

О мероприятиях по нормализации обмена кальция см. в разделе "Лечение уремической остеоодистрофии".

Табл. 43. Содержание калия в 100 г продуктов

Продукт	Содержание калия, мг
Курага	1700
Финики	800
Сухие грибы	580
Шоколад	500
Сливы	240
Бананы	350
Апельсины	250
Картофель хрустящий	1570
Картофель жареный	745
Картофель печеный	680
Картофель вареный	330
Помидоры	500
Кофе растворимый (1 чайная ложка)	390

1.6. Уменьшение задержки конечных продуктов белкового обмена (борьба с азотемией)

1.6.1. Диета

При ХПН применяется диета с пониженным содержанием белка (см. выше).

1.6.2. Сорбенты

Применяемые наряду с диетой сорбенты адсорбируют на себе аммиак и другие токсичные вещества в кишечнике.

В качестве сорбентов чаще всего используется *энтеродез* или *карболен* по 5 г на 100 мл воды 3 раза в день через 2 ч после еды. Энтеродез — препарат низкомолекулярного поливинилпирролидона, обладает дезинтоксикационными свойствами, связывает токсины, поступающие в ЖКТ или образующиеся в организме, и выводит их через кишечник. Иногда в качестве сорбентов применяют окисленный крахмал в сочетании с углем.

Широкое применение при ХПН получили *энтеросорбенты* — различные виды активированного угля для приема внутрь. Можно применять энтеросорбенты марок ИГИ, СКНП-1, СКНП-2 в дозе 6 г в сутки. В Республике Беларусь выпускается энтеросорбент *белосорб-П*, который применяется по 1-2 г 3 раза в день. Добавление сорбентов повышает выделение азота с калом, приводит к снижению концентрации мочевины в сыворотке крови.

1.6.3. Промывание кишечника, кишечный диализ

При уремии в кишечник выделяется за сутки до 70 г мочевины, 2.9 г креатинина, 2 г фосфатов и 2.5 г мочевой кислоты. При удалении из кишечника этих веществ можно добиться уменьшения интоксикации, поэтому для лечения ХПН используются про-

мывание кишечника, кишечный диализ, сифонные клизмы. Наиболее эффективен кишечный диализ. Его выполняют с помощью двухканального зонда длиной до 2 м. Один канал зонда предназначен для раздувания баллончика, с помощью которого зонд фиксируется в просвете кишки. Зонд вводится под контролем рентгеновского исследования в тощую кишку, где фиксируется с помощью баллончика. Через другой канал зонда вводят в тонкую кишку в течение 2 ч равномерными порциями 8-10 л гипертонического раствора следующего состава: сахара — 90 г/л, глюкоза — 8 г/л, калия хлорид — 0.2 г/л, натрия гидрокарбонат — 1 г/л, натрия хлорид — 1 г/л. Кишечный диализ эффективен при умеренных явлениях уремической интоксикации.

В целях развития послабляющего эффекта и уменьшения за счет этого интоксикации применяются *сорбит* и *ксилит*. При введении их внутрь в дозе 50 г развивается выраженная диарея с потерей значительного количества жидкости (3-5 л в сутки) и азотистых шлаков.

При отсутствии возможности для проведения гемодиализа применяется метод управляемой форсированной диареи с использованием гиперосмолярного раствора Янга следующего состава: маннитол — 32.8 г/л, натрия хлорид — 2.4 г/л, калия хлорид — 0.3 г/л, кальция хлорид — 0.11 г/л, натрия гидрокарбонат — 1.7 г/л. За 3 ч следует выпить 7 л теплого раствора (каждые 5 мин по 1 стакану). Диарея начинается через 45 мин после начала приема раствора Янга и заканчивается через 25 мин после прекращения приема. Раствор принимают 2-3 раза в неделю. Он приятен на вкус. Маннитол можно заменить сорбитом. После каждой процедуры мочевины в крови снижается на 37.6%, калий — на 0.7 ммоль/л, уровень бикарбонатов повышается, креатинина — не меняется. Продолжительность курса лечения — от 1.5 до 16 месяцев.

1.6.4. Желудочный лаваж (диализ)

Известно, что при снижении азотовыделительной функции почек мочевины и другие продукты азотистого метаболизма начинают выделяться слизистой оболочкой желудка. В связи с этим промывания желудка могут уменьшить азотемию. Перед промыванием желудка определяют уровень мочевины в желудочном содержимом. Если уровень мочевины в желудочном содержимом меньше уровня в крови на 10 ммоль/л и более, экскреторные возможности желудка не исчерпаны. В желудок вводят 1 л 2% раствора натрия гидрокарбоната, затем отсасывают. Промывание производят утром и вечером. За 1 сеанс можно удалить 3-4 г мочевины.

1.6.5. Противоазотемические средства

Противоазотемические средства обладают способностью увеличивать выделение мочевины. Несмотря на то, что многие авто-

ры считают их противоазотемическое действие проблематичным или очень слабым, эти лекарства получили большую популярность среди больных с ХПН. При отсутствии индивидуальной непереносимости их можно назначать в консервативной стадии ХПН.

Хофитол — очищенный экстракт растения цинара скोलimus, выпускается в ампулах по 5-10 мл (0.1 г чистого вещества) для внутривенного и внутримышечного введения, курс лечения — 12 инъекций.

Леспенефрил — получен из стеблей и листьев бобового растения леспедезы головчатой, выпускается в виде спиртовой настойки или лиофилизированного экстракта для инъекций. Применяется внутрь по 1-2 чайные ложки в день, в более тяжелых случаях — начиная с 2-3 до 6 чайных ложек в день. Для поддерживающей терапии назначается длительно по 1/2-1 чайной ложке через день. Леспенефрил также выпускается в ампулах в виде лиофилизированного порошка. Вводится внутривенно или внутримышечно (в среднем по 4 ампулы в день). Вводится также внутривенно капельно в изотоническом растворе натрия хлорида.

1.6.6. Анаболические препараты

Анаболические препараты применяются для уменьшения азотемии в начальных стадиях ХПН, при лечении этими средствами азот мочевины используется для синтеза белка. Рекомендуются *ретаболил* по 1 мл внутримышечно 1 раз в неделю в течение 2-3 недель.

1.6.7. Парентеральное введение дезинтоксикационных средств

Применяются гемодез, 5% раствор глюкозы и др.

1.7. Коррекция ацидоза

Ярких клинических проявлений ацидоз обычно не дает. Необходимость его коррекции обусловлена тем, что при ацидозе возможно развитие костных изменений за счет постоянной задержки водородных ионов; кроме того, ацидоз способствует развитию гиперкалиемии.

При умеренном ацидозе ограничение белка в диете приводит к повышению рН. В нетяжелых случаях для купирования ацидоза можно применять соду (натрия гидрокарбонат) внутрь в суточной дозе 3-9 г или натрия лактат 3-6 г в сутки. Натрия лактат противопоказан при нарушениях функции печени, сердечной недостаточности и других состояниях, сопровождающихся образованием молочной кислоты. В нетяжелых случаях ацидоза можно использовать также натрия цитрат внутрь в суточной дозе 4-8 г. При выраженном ацидозе вводится натрия гидрокарбонат внутривенно в виде 4.2% раствора. Количество необходимого для коррекции ацидоза 4.2% раствора можно рассчитать следующим образом: $0.6 \times \text{BE} \times \text{масса тела (кг)}$, где BE — дефицит буферных оснований

(ммоль/л). Если не представляется возможным определить сдвиг буферных оснований и рассчитать их дефицит, можно вводить 4.2% раствор соды в количестве около 4 мл/кг. И. Е. Тареева обращает внимание на то, что внутривенное введение раствора соды в количестве более 150 мл требует особой осторожности из-за опасности угнетения сердечной деятельности и развития сердечной недостаточности.

При использовании натрия гидрокарбоната уменьшается ацидоз и вследствие этого количество ионизированного кальция также снижается, что может привести к появлению судорог. В связи с этим целесообразно внутривенное введение 10 мл 10% раствора кальция глюконата.

Нередко при лечении состояния выраженного ацидоза применяют *трисамин*. Его преимущество заключается в том, что он проникает в клетку и корригирует внутриклеточный pH. Однако многие считают применение трисамина противопоказанным при нарушениях выделительной функции почек, в этих случаях возможна тяжелая гиперкалиемия. Поэтому трисамин не получил широкого применения как средство для купирования ацидоза при ХПН.

Относительными противопоказаниями к вливанию щелочей являются: отеки, сердечная недостаточность, высокая артериальная гипертензия, гипернатриемия. При гипернатриемии рекомендуется сочетанное применение соды и 5% раствора глюкозы в соотношении 1:3 или 1:2.

1.8. Лечение артериальной гипертензии

Необходимо стремиться к оптимизации АД, так как гипертензия резко ухудшает прогноз, уменьшает продолжительность жизни больных ХПН. АД следует удерживать в пределах 130-150/80-90 мм рт. ст. У большинства больных с консервативной стадией ХПН артериальная гипертензия выражена умеренно, т.е. систолическое АД колеблется в пределах от 140 до 170 мм рт. ст., а диастолическое — от 90 до 100-115 мм рт. ст. Злокачественная артериальная гипертензия при ХПН наблюдается нечасто. Снижение АД должно производиться под контролем величины диуреза и клубочковой фильтрации. Если эти показатели значительно уменьшаются при снижении АД, дозы препаратов следует уменьшить.

Лечение больных ХПН с артериальной гипертензией включает:

1. Ограничение в диете поваренной соли до 3-5 г в день, при тяжелой степени артериальной гипертензии — до 1-2 г в день, причем как только АД нормализуется, потребление соли следует увеличить.
2. Назначение натрийуретиков — фуросемида в дозе 80-140-160 мг в сутки, урегита (этакриновой кислоты) до 100 мг в сутки.

Оба препарата несколько увеличивают клубочковую фильтрацию. Эти препараты применяют в таблетках, а при отеке легких и других urgentных состояниях — внутривенно. В больших дозах эти препараты могут вызвать снижение слуха и усилить токсическое действие цефалоспоринов. При недостаточной эффективности гипотензивного действия этих диуретиков любой из них можно комбинировать с гипотиазидом (25-50 мг внутрь утром). Однако гипотиазид следует применять при уровне креатинина до 0.25 ммоль/л, при более высоком содержании креатинина гипотиазид неэффективен, к тому же увеличивается опасность гиперурикемии.

3. Назначение гипотензивных препаратов преимущественно центрального адренергического действия — *допегита* и *клофелина*. Допегит превращается в ЦНС в альфаметилнорадреналин и вызывает снижение АД путем усиления депрессорных влияний паравентрикулярного ядра гипоталамуса и стимуляции постсинаптических α -адренорецепторов продолговатого мозга, что приводит к снижению тонуса вазомоторных центров. Допегит можно применять в дозе 0.25 г 3-4 раза в день, препарат повышает клубочковую фильтрацию, однако выведение его при ХПН значительно замедляется и его метаболиты могут накапливаться в организме, обуславливая ряд побочных действий, в частности, угнетение ЦНС и снижение сократительной способности миокарда, поэтому суточная доза не должна превышать 1.5 г. Клофелин стимулирует α -адренорецепторы ЦНС, что приводит к торможению симпатической импульсации из сосудодвигательного центра в медуллярную субстанцию и продолговатый мозг, что вызывает снижение АД. Препарат также снижает содержание ренина в плазме крови. Назначается клофелин в дозе 0.075 г 3 раза в день, при недостаточном гипотензивном эффекте доза увеличивается до 0.15 мг 3 раза в день. Целесообразно сочетание допегита или клофелина с салуретиками — *фуросемидом*, *гипотиазидом*, что позволяет снизить дозу клофелина или допегита и уменьшить побочные действия этих препаратов.
4. Возможно в ряде случаев применение β -адреноблокаторов (*анаприлина*, *обзидана*, *индерала*). Эти препараты снижают секрецию ренина, их фармакокинетика при ХПН не нарушается, поэтому И. Е. Тареева допускает их применение в больших суточных дозах — до 360-480 мг. Однако такие большие дозы требуются не всегда. Лучше обходиться меньшими дозами (120-240 мг в сутки) во избежание побочных действий. Терапевтический эффект препаратов усиливается при их сочетании с салуретиками. При сочетании артериальной гипертензии с сердечной недостаточностью при лечении β -адреноблокаторами следует соблюдать осторожность.

5. При отсутствии гипотензивного эффекта от вышеперечисленных мероприятий целесообразно применение периферических вазодилататоров, так как эти препараты обладают выраженным гипотензивным эффектом и повышают почечный кровоток и клубочковую фильтрацию. Применяется *празозин* (минипресс) по 0.5 мг 2-3 раза в день. Особенно показаны ингибиторы АПФ — *капотен* (каптоприл) по 0.25-0.5 мг/кг 2 раза в день. Преимуществом каптогена и его аналогов является их нормализующее действие на внутриклубочковую гемодинамику.

При рефрактерной к лечению артериальной гипертензии назначают ингибиторы АПФ в комбинации с салуретиками и β -блокаторами. Дозы препаратов уменьшают по мере прогрессирования ХПН, постоянно контролируют скорость клубочковой фильтрации и уровень азотемии (при преобладании реноваскулярного механизма артериальной гипертензии снижаются фильтрационное давление и скорость клубочковой фильтрации).

Для купирования гипертонического криза при ХПН внутривенно вводят фуросемид или верапамил, сублингвально применяют каптоприл, нифедипин или клофелин. При отсутствии эффекта от лекарственной терапии применяют экстракорпоральные методы выведения избытка натрия: изолированную ультрафильтрацию крови, гемодиализ (И. М. Кутырина, Н. Л. Лившиц, 1995).

Нередко большего эффекта гипотензивной терапии можно добиться не повышением дозы одного препарата, а комбинацией двух или трех препаратов, действующих на различные патогенетические звенья гипертензии, например, салуретика и симпатолитика, β -блокатора и салуретика, препарата центрального действия и салуретика и др.

1.9. Лечение анемии

К сожалению, лечение анемии у больных с ХПН не всегда эффективно. Следует отметить, что большинство больных с ХПН удовлетворительно переносят анемию со снижением уровня гемоглобина даже до 50-60 г/л, так как развиваются приспособительные реакции, улучшающие кислородно-транспортную функцию крови. Основные направления лечения анемии при ХПН следующие.

1.9.1. Лечение препаратами железа

Препараты железа принимаются обычно внутрь и лишь при плохой переносимости и желудочно-кишечных расстройствах их вводят внутривенно или внутримышечно. Наиболее часто назначаются *ферроплекс* по 2 таблетки 3 раза в день после еды; *ферроцерон* по 2 таблетки 3 раза в день; *конферон* по 2 таблетки 3 раза в

день; *ферро-градумент*, *тардиферон* (препараты железа пролонгированного действия) по 1-2 таблетки 1-2 раза в день (табл. 44).

Табл. 44. Препараты для приема внутрь, содержащие двухвалентное железо

Препарат	Вид соли двухвалентного железа	Количество соли, мг	Количество двухвалентного железа, мг
Гемостимулин	Лактат	240	50
Конферон	Сульфат	250	50
Тардиферон	Сульфат	256	80
Ферро-градумент	Сульфат	525	105
Феррокаль	Сульфат	200	40
Ферроплекс	Сульфат	50	10
Ферроцерон	Карбоксибензил	300	40

Дозировать препараты железа надо, исходя из того, что минимальная эффективная суточная доза двухвалентного железа для взрослого составляет 100 мг, а максимальная целесообразная суточная доза — 300-400 мг. Следовательно, необходимо начинать лечение с минимальных доз, затем постепенно при хорошей переносимости препаратов дозу доводят до максимальной целесообразной. Суточная доза принимается в 3-4 приема, а препараты пролонгированного действия принимаются 1-2 раза в сутки. Препараты железа принимаются за 1 ч до еды или не ранее чем через 2 ч после еды. Общая продолжительность лечения оральными препаратами составляет не менее 2-3 месяцев, а нередко — до 4-6 месяцев, что требуется для заполнения депо. После достижения уровня гемоглобина 120 г/л прием препаратов продолжается еще не менее 1.5-2 месяцев, в дальнейшем возможен переход на поддерживающие дозы. Однако нормализовать уровень гемоглобина, естественно, обычно не представляется возможным в связи с необратимостью патологического процесса, лежащего в основе ХПН.

1.9.2. Лечение андрогенами

Андрогены активируют эритропоэз. Назначают их мужчинам в сравнительно больших дозах — *тестостерон* внутримышечно по 400-600 мг 5% раствора 1 раз в неделю; *сустанон*, *тестэнат* внутримышечно по 100-150 мг 10% раствора 3 раза в неделю.

1.9.3. Лечение рекомбинамином

Рекомбинантный эритропоэтин — рекомбинант применяется для лечения недостатка эритропоэтина у больных с ХПН. Одна ампула препарата для инъекций содержит 1000 МЕ. Препарат вводится только подкожно, начальная доза составляет 20 МЕ/кг 3 раза в неделю, в дальнейшем при отсутствии эффекта число инъекций увеличивается на 3 каждый месяц. Максимальная доза составляет

720 ЕД/кг в неделю. После повышения гематокрита на 30-35% назначают поддерживающую дозу, которая равна половине той дозы, на которой произошло увеличение гематокрита, препарат вводится с 1-2-недельными перерывами.

Побочные действия рекормона: повышение АД (при выраженной артериальной гипертензии препарат не применяется), увеличение числа тромбоцитов, появление гриппоподобного синдрома в начале лечения (головная боль, боли в суставах, головокружение, слабость).

Лечение эритропоэтином является на сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения анемии у больных ХПН. Установлено также, что лечение эритропоэтином оказывает положительное влияние на функцию многих эндокринных органов (Ф. Кокот, 1991): подавляется активность ренина, снижается уровень альдостерона в крови, увеличивается содержание в крови предсердного натрийуретического фактора, снижаются также уровни СТГ, кортизола, пролактина, АКТГ, панкреатического полипептида, глюкагона, гастрин, повышается секреция тестостерона, что наряду со снижением пролактина оказывает положительное влияние на половую функцию мужчин.

1.9.4. Переливание эритроцитарной массы

Переливание эритроцитарной массы производится при тяжелой степени анемии (уровень гемоглобина ниже 50-45 г/л).

1.9.5. Поливитаминотерапия

Целесообразно применение сбалансированных поливитаминных комплексов (ундевит, олиговит, дуовит, декамеvit, фортевит и др.).

1.10. Лечение уремической остеоодистрофии

1.10.1. Поддержание близкого к нормальному уровня кальция и фосфора в крови

Обычно содержание кальция в крови снижено, а фосфора повышено. Больному назначаются препараты кальция в виде наиболее хорошо усваиваемого карбоната кальция в суточной дозе 3 г при клубочковой фильтрации 10-20 мл/мин и около 5 г в сутки при клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин.

Необходимо также уменьшить потребление фосфатов с пищей (они содержатся в основном в богатых белком продуктах) и назначить препараты, уменьшающие всасывание фосфатов в кишечнике. Рекомендуется принимать алмагель по 10 мл 4 раза в день, в его состав входит алюминия гидроксид, который образует с фосфором нерастворимые соединения, не всасывающиеся в кишечнике.

1.10.2. Подавление гиперактивности паращитовидных желез

Этот принцип лечения осуществляется приемом кальция внутрь (по принципу обратной связи это тормозит функцию паращитовидных желез), а также приемом препаратов *витамина D* — масляного или спиртового раствора *витамина D* (эргокальциферола) в суточной дозе от 100,000 до 300,000 МЕ; более эффективен *витамин D₃* (оксидевит), который назначается в капсулах по 0.5-1 мкг в сутки.

Препараты *витамина D* значительно усиливают всасывание в кишечнике кальция и повышают его уровень в крови, что тормозит функцию паращитовидных желез.

Близким к *витамину D*, но более энергичным действием обладает *тахистин* — по 10-20 капель 0.1% масляного раствора 3 раза в день внутрь.

По мере повышения уровня кальция в крови дозы препаратов постепенно снижают.

При далеко зашедшей уремической остеоодистрофии может быть рекомендована субтотальная паратиреоэктомия.

1.10.3. Лечение остеохином

В последние годы появился препарат *остеохин* (иприфлафон) для лечения остеопороза любого происхождения. Предполагаемый механизм его действия — торможение костной резорбции путем усиления действия эндогенного кальцитонина и улучшение минерализации за счет ретенции кальция. Назначается препарат по 0.2 г 3 раза в день в среднем в течение 8-9 месяцев.

1.11. Лечение инфекционных осложнений

Появление инфекционных осложнений у больных с ХПН приводит к резкому снижению функции почек. При внезапном падении клубочковой фильтрации у нефрологического больного надо в первую очередь исключить возможность инфекции. При проведении антибактериальной терапии следует помнить о необходимости понижать дозы препаратов, учитывая нарушение выделительной функции почек, а также о нефротоксичности ряда антибактериальных средств. Наиболее нефротоксичны антибиотики аминогликозиды (гентамицин, канамицин, стрептомицин, тобрамицин, бруламицин). Сочетание этих антибиотиков с диуретиками усиливает возможность токсического действия. Умеренно нефротоксичны тетрациклины.

Не являются нефротоксичными следующие антибиотики: левомицетин, макролиды (эритромицин, олеандомицин), оксациллин, метициллин, пенициллин и другие препараты группы пенициллина. Эти антибиотики могут назначаться в обычных дозах. При инфекции мочевыводящих путей предпочтение также отдается цефалоспорином и пенициллинам, секретирующимся каналь-

цами, что обеспечивает их достаточную концентрацию даже при снижении клубочковой фильтрации (табл. 45).

Нитрофурановые соединения и препараты налидиксовой кислоты можно назначать при ХПН только в латентной и компенсированной стадиях.

Табл. 45. Дозы антибиотиков при различных степенях почечной недостаточности

Препарат	Однократная доза, г	Интервалы между инъекциями при резной величине клубочковой фильтрации, ч			
		более 70 мл/мин	20-30 мл/мин	20-10 мл/мин	менее 10 мл/мин
Гентамицин	0.04	8	12	24	24-48
Канамицин	0.50	12	24	48	72-96
Стрептомицин	0.50	12	24	48	72-96
Ампициллин	1.00	6	6	8	12
Цефопорин	1.00	6	6	8	12
Метициллин	1.00	4	6	8	12
Оксациллин	1.00	6	6	6	6
Левомецетин	0.50	6	6	6	6
Эритромицин	0.25	6	6	6	6
Пенициллин	500,000 ЕД	6	6	12	24

Примечание: при значительном нарушении функции почек применение аминогликозидов (гентамицина, канамицина, стрептомицина) не рекомендуется.

Назначение тетрациклинов при ХПН не рекомендуется в связи с их способностью увеличивать азотемию и ацидоз.

2. Основные принципы лечения ХПН в терминальной стадии

2.1. Режим

Режим больных с терминальной стадией ХПН должен быть максимально щадящим.

2.2. Лечебное питание

В терминальной стадии ХПН при клубочковой фильтрации 10 мл/мин и ниже и при уровне мочевины в крови более 16.7 ммоль/л с выраженными симптомами интоксикации назначается диета № 7 с ограничением белка до 0.25-0.3 г/кг, всего 20-25 г белка в сутки, причем 15 г белка должно быть полноценным. Желателен также прием незаменимых аминокислот (особенно гистидина, тирозина), их кетоаналогов, витаминов.

Принцип лечебного эффекта малобелковой диеты заключается прежде всего в том, что при уремии, низком содержании аминокислот в плазме и малом поступлении белка с пищей азот мочевины используется в организме для синтеза незаменимых аминокислот и белка. Диету, содержащую 20-25 г белка, назначают больным с ХПН лишь в течение ограниченного времени — на 20-25 дней.

По мере снижения концентрации в крови мочевины, креатинина, уменьшения интоксикации и диспептических явлений у больных нарастает чувство голода, они начинают терять массу тела. В этот период больных переводят на диету с содержанием белка 40 г в сутки.

Варианты малобелковой диеты по А. Долгодворову (белки — 20-25 г, углеводы — 300-350 г, жиры — 110 г, калорийность — 2500 ккал):

1-й вариант	2-й вариант
Первый завтрак	Первый завтрак
Каша манная — 200 г	Отварной картофель — 200 г
Масло сливочное — 10 г	Чай с сахаром
Сахар — 10 г	
Мед (варенье) — 50 г	
Второй завтрак	Второй завтрак
Яйцо — 1 шт.	Яйцо — 1 шт.
Сметана — 100 г	Сметана — 100 г
Обед	Обед
Борщ вегетарианский — 300 г	Суп перловый — 100 г
Вареники отварные — 50 г	Капуста тушеная — 300 г
Кисель из свежих яблок — 200 г	Кисель из свежих яблок — 200 г
Ужин	Ужин
Картофель жареный — 200 г	Винегрет — 300 г
	Чай с сахаром
	Мед (варенье) — 50 г

Отдельно больным дается гистидин в дозе 2.4 г в сутки.

Варианты малобелковой диеты по С. И. Рябову (белки — 18-24 г, жиры — 110 г, углеводы — 340-360 г, натрий — 20 ммоль, калий — 50 ммоль, кальций 420 мг, фосфор — 450 мг).

При каждом варианте больной получает за сутки 30 г сливочного масла, 100 г сахара, 1 яйцо, 50-100 г варенья или меда, 200 г безбелкового хлеба. Источниками аминокислот в диете являются

яйцо, свежие овощи, фрукты, кроме того, в сутки дается 1 г метионина. Разрешается добавление пряностей: лавровый лист, корица, гвоздика. Можно употреблять небольшое количество сухого виноградного вина. Запрещаются мясо, рыба.

1-й вариант*Первый завтрак*

Каша манная — 200 г
Молоко — 50 г
Крупа — 50 г
Сахар — 10 г
Масло сливочное — 10 г
Мед (варенье) — 50 г

Второй завтрак

Яйцо — 1 шт.
Сметана — 100 г

Обед

Борщ вегетарианский 300 г
(сахар — 2 г, масло сливочное — 10 г, сметана — 20 г, лук — 20 г, морковь, свекла, капуста — 50 г)
Вермишель откидная — 50 г
Кисель из свежих яблок — 200 г

Ужин

Жареный картофель — 200 г

3-й вариант*Первый завтрак*

Макароны — 75 г
Чай с сахаром

Второй завтрак

Яйцо — 1 шт.
Сметана — 100 г

Обед

Суп рисовый — 300 г
Рагу овощное — 200 г
(морковь, свекла, брюква)
Кисель из свежих яблок — 200 г

2-й вариант*Первый завтрак*

Картофель отварной — 200 г
Чай с сахаром

Второй завтрак

Яйцо — 1 шт.
Сметана — 100 г

Обед

Суп перловый — 300 г
Капуста тушеная — 300 г
Кисель из свежих яблок — 200 г

Ужин

Винегрет — 300 г
Чай с сахаром
Мед (варенье) — 50 г

4-й вариант*Первый завтрак*

Картофельное пюре — 300 г
Чай с сахаром

Второй завтрак

Яйцо — 1 шт.
Сметана — 100 г

Обед

Щи свежие — 300 г
Картофель отварной — 200 г
Кисель из свежих яблок — 200 г

Ужин

Каша рисовая — 200 г
Мед (варенье) — 50 г

Ужин

Каша гречневая — 70 г
Мед (варенье) — 50 г

В качестве малобелковой диеты Н. А. Ратнер предлагает использовать картофельную. При этом высокая калорийность достигается за счет безбелковых продуктов — углеводов и жиров (табл. 46).

Табл. 46. Малобелковая картофельная диета (Н. А. Ратнер)

Продукты	Количество в сутки, г	Белки, г	Азот, г	Жиры, г	Углеводы, г	Калорийность, ккал	Калий, ммоль	Натрий, ммоль
Картофель	1000	17	2.7	—	200	890	145.8	2.8
Масло растительное	50	—	—	7.4	—	441	—	—
Масло сливочное	70	0.4	0.07	55.5	0.4	520	0.45	11.6
Сахар	50	—	—	—	50	200	—	—
Фрукты	150	0.6	0.08	—	15	65	16.7	0.43
Овощи	150	2.0	0.32	—	8	44	—	—
Метионин	1	—	0.13	—	—	6	—	—
Итого		20	3.3	103	274	2166	162.7	14.9

Диета хорошо переносится больными, но противопоказана при тенденции к гиперкалиемии.

При всех малобелковых диетах рекомендуется 1 раз в неделю вводить внутривенно препараты аминокислот: нефрамин, полиамин, альвезин, неоальвезин.

С. И. Рябов разработал варианты диеты № 7 для больных с ХПН, находящихся на гемодиализе. Эта диета расширена вследствие потери на гемодиализе аминокислот, поэтому в диету С. И. Рябов предлагает включать небольшое количество мяса, рыбы (до 60-70 г белка в сутки во время проведения гемодиализа).

1-й вариант*Завтрак*

Яйцо всмятку — 1 шт.
Каша рисовая — 60 г

Обед

Щи свежие — 300 г
Рыба жареная с картофельным пюре — 150 г
Яблоки

2-й вариант*Завтрак*

Яйцо всмятку — 1 шт.
Каша гречневая — 60 г

Обед

Суп вермишелевый — 300 г
Капуста тушеная с мясом — 300 г
Яблоки

Ужин

Картофельное пюре — 300 г
Салат овощной — 200 г
Молоко — 200 г

Ужин

Салат овощной — 200 г
Сливовый сок — 200 г

3-й вариант**Завтрак**

Яйцо всмятку — 1 шт.
Каша манная — 60 г
Сметана — 100 г

Обед

Борщ вегетарианский — 300 г
Плов — 200 г
Компот из яблок

Ужин

Картофельное пюре — 200 г
Салат овощной — 200 г
Молоко — 200 г

Перспективным дополнением к малобелковой диете является использование сорбентов, как и в консервативной стадии ХПН: оксигуанола в начальной дозе 40 г с последующим повышением дозы до 100 г в сутки; крахмал по 35 г ежедневно в течение 3 недель; полиальдегид "полиакромел" 40-60 г в сутки; карболон 30 г в сутки; энтеродез; угольные энтеросорбенты.

Предлагаются и полностью безбелковые диеты (на 4-6 недель) с введением из азотистых веществ только незаменимых кислот или их кетоаналогов (кетостерил, кетоперлен). При применении таких диет вначале снижается содержание мочевины, а затем мочевой кислоты, метилгуанидина и в меньшей степени креатинина, может повыситься уровень гемоглобина в крови.

Сложность соблюдения малобелковой диеты состоит прежде всего в необходимости исключать или резко ограничивать продукты, содержащие растительный белок: хлеб, картофель, каши. Поэтому следует принимать малобелковый хлеб, приготовленный из пшеничного или кукурузного крахмала (100 г такого хлеба содержит 0.78 г белка) и искусственное саго (0.68 г белка на 100 г продукта). Саго используется вместо различных круп.

2.3. Контроль за введением жидкостей

В терминальной стадии ХПН при величине клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин (когда больной не может выделить более 1 л мочи в день) прием жидкости необходимо регулировать

по диурезу (к количеству выделенной мочи за предыдущие сутки добавляют 300-500 мл).

2.4. Активные методы лечения ХПН

В поздних стадиях ХПН консервативные методы лечения малоэффективны, поэтому в терминальной стадии ХПН проводятся активные методы лечения: постоянный перитонеальный диализ, программный гемодиализ, пересадка почки.

2.4.1. Перитонеальный диализ

Этот метод лечения больных с ХПН заключается во введении в брюшную полость специального диализирующего раствора, в который благодаря концентрационному градиенту через мезотелиальные клетки брюшины диффундируют различные вещества, содержащиеся в крови и жидкостях организма.

Перитонеальный диализ можно применять как в ранних периодах терминальной стадии, так и в заключительных периодах ее, когда гемодиализ невозможен.

Механизм перитонеального диализа заключается в том, что брюшина играет роль диализной мембраны. Эффективность перитонеального диализа не ниже эффективности гемодиализа. В отличие от гемодиализа перитонеальный диализ способен уменьшить также содержание в крови среднемолекулярных пептидов, поскольку они диффундируют через брюшину.

Методика перитонеального диализа заключается в следующем. Производится нижняя лапаротомия и устанавливается катетер Тенкхофа. Перфорированный на протяжении 7 см конец катетера помещается в полости малого таза, другой конец выводится из передней брюшной стенки через контрапертуру, в наружный конец катетера вводится адаптер, который соединяется с контейнером с диализирующим раствором. Для проведения перитонеального диализа используются диализирующие растворы, упакованные в двухлитровые полиэтиленовые мешки и содержащие ионы натрия, кальция, магния, лактата в процентном соотношении, равнозначном содержанию их в нормальной крови. Смену раствора производят 4 раза в сутки — в 7, 13, 18, 24 ч. Техническая простота смены раствора позволяет больным делать это самостоятельно через 10-15 дней обучения. Больные легко переносят процедуру перитонеального диализа, быстро наступает улучшение самочувствия, лечение можно проводить в домашних условиях. Типичный диализирующий раствор готовится на 1.5-4.35% растворе глюкозы и содержит натрия 132 ммоль/л, хлора 102 ммоль/л, магния 0.75 ммоль/л, кальция 1.75 ммоль/л.

Эффективность перитонеального диализа, проводимого 3 раза в неделю, продолжительностью по 9 ч в отношении удаления мочевины, креатинина, коррекции электролитного и кислотно-щелочного

лочного состояния сравнима с гемодиализом, проводимым трижды в неделю по 5 ч.

Абсолютных противопоказаний к перитонеальному диализу нет. Относительные противопоказания: инфекция в области передней брюшной стенки, неспособность больных соблюдать диету с большим содержанием белка (такая диета необходима в связи со значительными потерями альбумина с диализирующим раствором — до 70 г в неделю).

2.4.2. Гемодиализ

Гемодиализ — основной метод лечения больных с ОПН и ХПН, основанный на диффузии из крови в диализирующий раствор через полупрозрачную мембрану мочевины, креатинина, мочевой кислоты, электролитов и других веществ, задерживающихся в крови при уремии. Гемодиализ проводится с помощью аппарата “искусственная почка”, представляющего гемодиализатор и устройство, с помощью которого готовится и подается в гемодиализатор диализирующий раствор. В гемодиализаторе происходит процесс диффузии из крови в диализирующий раствор различных веществ. Аппарат “искусственная почка” может быть индивидуальным для проведения гемодиализа одному больному или многоместным, когда процедура проводится одновременно 6-10 больным. Гемодиализ может проводиться в стационаре под наблюдением медицинского персонала, в центре гемодиализа, или, как в некоторых странах, на дому (домашний гемодиализ). С экономической точки зрения предпочтительнее домашний гемодиализ, он дает также более полную социальную и психологическую реабилитацию больного.

Диализирующий раствор подбирается индивидуально в зависимости от содержания электролитов в крови больного. Основные ингредиенты диализирующего раствора следующие: натрий 130-132 ммоль/л, калий — 2.5-3 ммоль/л, кальций — 1.75-1.87 ммоль/л, хлор — 1.3-1.5 ммоль/л. Специального добавления магния в раствор не требуется, потому что уровень магния в водопроводной воде близок к содержанию его в плазме больного.

Для проведения гемодиализа на протяжении значительного периода времени необходим постоянный надежный доступ к артериальным и венозным сосудам. С этой целью Скрибнер предложил артериовенозный шунт — способ соединения лучевой артерии и одной из вен предплечья с помощью тефлоносиластика. Перед гемодиализом наружные концы шунта соединяют с гемодиализатором. Разработан также метод Врешиа — создание подкожной артериовенозной фистулы.

Сеанс гемодиализа обычно продолжается 5-6 ч, его повторяют 2-3 раза в неделю (программный, перманентный диализ). Показания к более частому гемодиализу возникают при усилении уремии-

ческой интоксикации. Применяя гемодиализ, можно продлить жизнь больного ХПН более чем на 15 лет.

Хронический программный гемодиализ показан больным с терминальной стадией ХПН в возрасте от 5 (масса тела более 20 кг) до 50 лет, страдающим хроническим гломерулонефритом, первичным хроническим пиелонефритом, вторичным пиелонефритом диспластических почек, врожденными формами уретерогидронефроза без признаков активной инфекции или массивной бактериурии, согласным на проведение гемодиализа и последующую трансплантацию почек. В настоящее время гемодиализ проводят и при диабетическом гломерулосклерозе.

Сеансы хронического гемодиализа начинаются при следующих клинико-лабораторных показателях:

- скорость клубочковой фильтрации менее 5 мл/мин;
- скорость эффективного почечного кровотока менее 200 мл/мин;
- содержание мочевины в плазме крови более 35 ммоль/л;
- содержание креатинина в плазме крови более 1 ммоль/л;
- содержание “средних молекул” в плазме крови более 1 ЕД;
- содержание калия в плазме крови более 6 ммоль/л;
- снижение стандартного бикарбоната крови ниже 20 ммоль/л;
- дефицит буферных оснований более 15 ммоль/л;
- развитие стойкой олигоанурии (менее 500 мл в сутки);
- начинающийся отек легких на фоне гипергидратации;
- фибринозный или реже экссудативный перикардит;
- признаки нарастающей периферической нейропатии.

Абсолютными противопоказаниями к хроническому гемодиализу являются:

- сердечная декомпенсация с застойными явлениями в большом и малом кругах кровообращения независимо от заболевания почек;
- инфекционные заболевания любой локализации с активным воспалительным процессом;
- онкологические заболевания любой локализации;
- туберкулез внутренних органов;
- язва ЖКТ в фазе обострения;
- тяжелые поражения печени;
- психические заболевания с негативным отношением к гемодиализу;

- геморрагический синдром любого генеза;
- злокачественная артериальная гипертензия и ее последствия.

В процессе хронического гемодиализа диета больных должна содержать 0.8-1 г белка на 1 кг массы тела, 1.5 г поваренной соли, не более 2.5 г калия в сутки.

При хроническом гемодиализе возможны следующие осложнения: прогрессирование уремической остео дистрофии, эпизоды гипотензии вследствие чрезмерной ультрафильтрации, инфицирование вирусным гепатитом, нагноения в области шунта.

2.4.3. Пересадка почки

Пересадка почки — оптимальный метод лечения ХПН, заключающийся в замене пораженной необратимым патологическим процессом почки неизменной почкой. Подбор донорской почки производят по системе HLA-антигенов, наиболее часто берут почку от однояйцевых близнецов, родителей больного, в ряде случаев от лиц, погибших в катастрофе и совместимых с больным по HLA-системе.

Показания к пересадке почки: I и II-а периоды терминальной фазы ХПН. Нецелесообразна пересадка почки лицам старше 45 лет, а также больным сахарным диабетом, так как у них снижена выживаемость трансплантата почки.

Применение активных методов лечения — гемодиализа, перитонеального диализа, трансплантации почки улучшило прогноз при терминальной ХПН и продлило сроки жизни больных на 10-12 и даже 20 лет.

Производственно-практическое издание

Окороков Александр Николаевич

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Том 2

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ
ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

Редакторы: *Ф. И. Плешков, Б. И. Чернин*
Обложка *Ф. И. Плешкова*

Подписано в печать с готовых диапозитивов 19.11.2001.
Формат 84×108^{1/32}. Гарнитура Тип Таймс. Усл. печ. л. 31,92.
Усл. кр.-отт. 31,92. Уч.-изд. л. 38,75. Тираж 15 000 экз. Заказ 3191.

ООО «Медицинская литература». Лицензия ЛР № 065380.
117071, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 13/2.

При участии издателя *Ф. И. Плешкова*. Лицензия ЛВ № 286.
210035, г. Витебск-35, а/я 29.

Налоговая льгота — Общегосударственный классификатор
Республики Беларусь ОКРБ 007-98, ч. 1; 22.11.20.500.

При участии ООО «МЕДпресс». Лицензия ЛР № 065914.
107078, г. Москва, Хоромный туп., д. 4—6, стр. 8.

Республиканское унитарное предприятие
«Издательство «Белорусский Дом печати».
220013, Минск, пр. Ф. Скорины, 79.